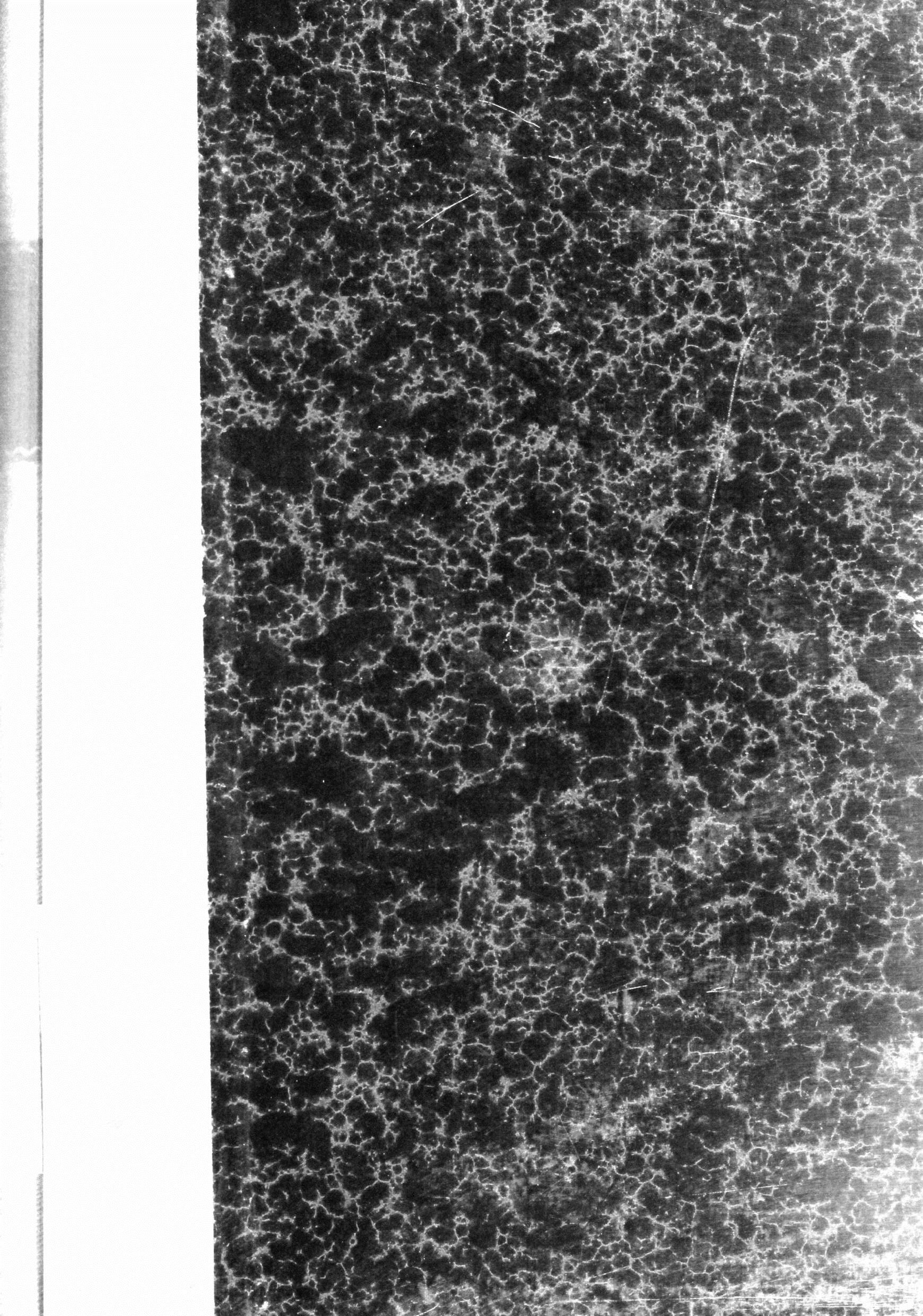
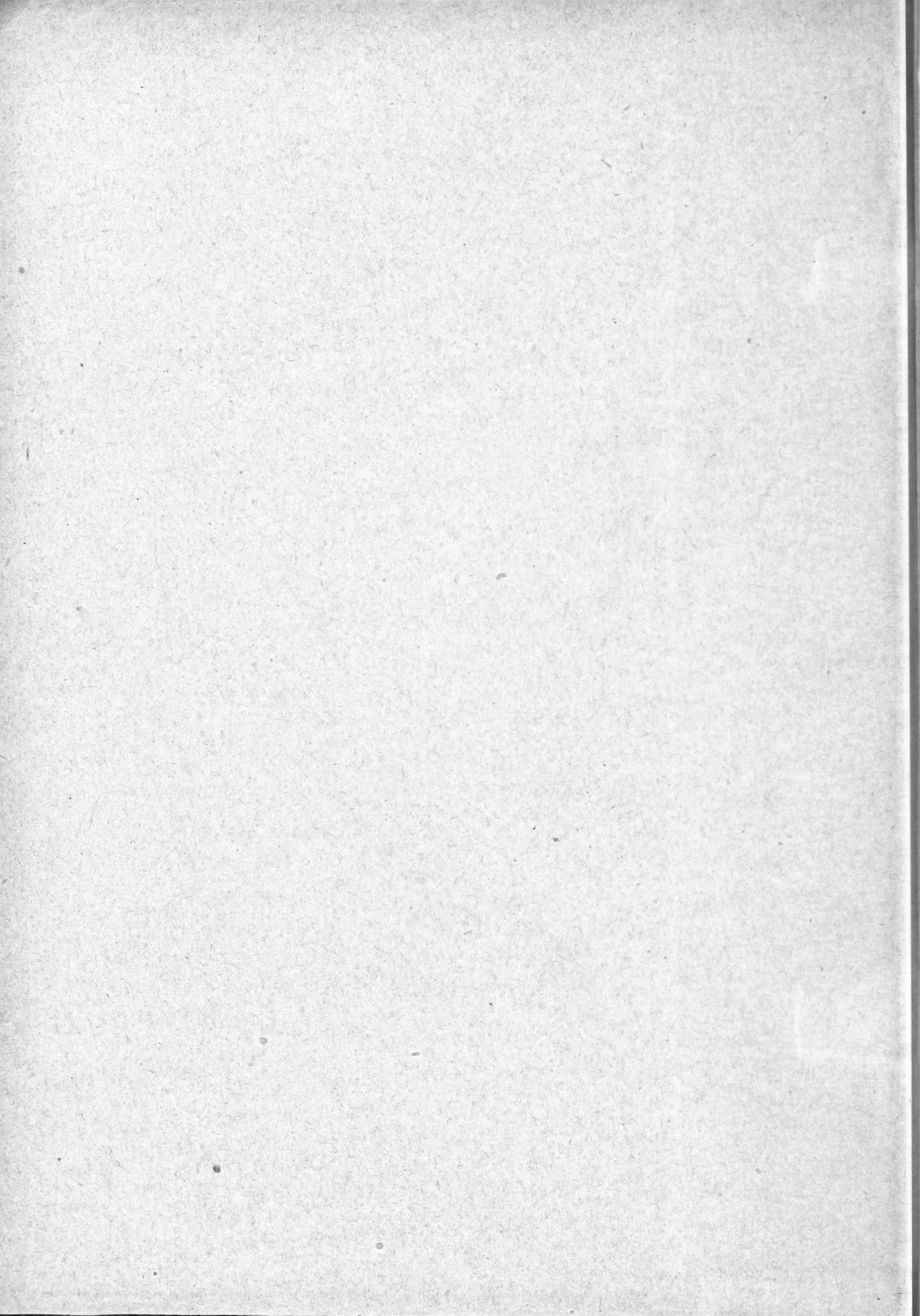




IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI — FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal Prof. CESARE FRUGONI

Volume XLI - Anno 1934

ROMA

N. 14 – Via Sistina – N. 14

1934

COLLABORATORI EFFETTIVI
DELLA
SEZIONE MEDICA
Volume XLI (1934)

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1934 sulla

Sezione Medica del " POLICLINICO „

Volume XLI (1934)

LAVORI ORIGINALI.

NOTE POLEMICHE.

RIVISTE SINTETICHE
E ANALITICO-CRITICHE.

Anno XLI Roma, 1° Gennaio 1934 - XII Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Ricerche sul rapporto fra calcio e fosforo nel plasma (*).

Dott. GUIDO MELLI, aiuto e docente. CARLO CAMMARELLA, allievo interno.

L'estendersi ed il sistematizzarsi in patologia umana e sperimentale di numerose indagini di carattere biochimico ha portato ad una serie di conoscenze nuove, ed in questi ultimi tempi ad una ulteriore e notevole valorizzazione del significato clinico del metabolismo del calcio e del fosforo.

La letteratura di questi giorni dedica tanta parte a questi problemi da esentarci da ogni inutile esemplificazione.

Noi abbiamo accennato unitamente al metabolismo del Ca e a quello del P perchè una ormai ampia letteratura indica come strettamente correlati i ricambi di questi due elementi, e perchè appunto allo studio di tale correlazione, assai più che allo svolgersi dei singoli ricambi, è dedicata la presente

(*) A MELLI spetta l'idea e la direzione del lavoro, l'esecuzione di alcune ricerche, l'estensione della presente nota; a CAMMARELLA spetta l'esecuzione della maggior parte delle ricerche.

nota. Anzi il nostro campo di indagini volemmo maggiormente limitare circoscrivendo le nostre osservazioni al rapporto Ca:P esclusivamente nel plasma, senza alcuna considerazione del complesso bilancio minerale.

Le nostre ricerche coinvolgendo una parte limitata del problema, noi vogliamo qui fare astrazioni il più possibile dalla precedente letteratura, che non abbia stretta e diretta attinenza con la questione che ci proponiamo di studiare e ciò tanto più che una completa rivista bibliografica troverà luogo in un lavoro di carattere riassuntivo che uno di noi pubblicherà tra breve.

Che il ricambio del Ca e del P siano strettamente legati ed interdipendenti può essere chiaro a priori per il fatto che l'enormemente preponderante deposito minerale dell'organismo, lo scheletro, risulta composto, a quanto affermano le recenti indagini, da un sale complesso, mal definito nella sua costituzione (forse un carbo-fosfato di calcio) nel quale Ca e P sono naturalmente strettamente legati (Gassmann, Klement, Stella, Antoniani e Usuelli, ecc., ecc.). E ad aumentare il valore di questa constatazione oggi si ammette che lo scheletro non pesi nell'economia dell'organismo solamente durante il periodo dell'ossificazione, riparazione di fratture, ecc., ma anche possa la composizione dello scheletro alterarsi per una serie di fattori di minore entità, quali processi flogistici, squilibri vasomotori, ecc., più ancora, che normalmente, sempre, intervengano scambi minerali tra l'osso ed il restante organismo, venendo così a costituire lo scheletro un vero deposito minerale cui l'organismo attinge in caso di bisogno (vedi Le Riche e Policard, ecc.). Ma non mancano in questo senso anche le osservazioni dirette: è stato notato che l'esagerato apporto di Ca peggiora l'assorbimento dei fosfati e dei grassi (Briggs) e d'altra parte una esagerata introduzione di fosfati con l'alimentazione diminuisce l'assorbimento del Ca e del Mg (Kishi-Isami) mentre si sa che un'introduzione di calcio eccessiva rispetto al fosforo porta, in ratti giovani, al noto quadro della rachitide da carenza di fosforo. Calcio e fosforo appaiono fortemente influenzati dalla reazione dell'organismo: l'alcalinizzazione del sangue porta ad una diminuzione del Ca e ad un rialzo del P, al contrario agirebbe l'introduzione di sostanze ad azione acidificante. Tuttavia vi sarebbero eccezioni e l'introduzione in circolo di fosfati acidi a determinate notevoli concentrazioni abbasserebbe esso pure il livello del Ca (Salvesen).

Ancora la diminuzione del Ca ottenuta intossicando animali con ossalato o citrato produrrebbe un rialzo di valori del P e del K (Gros, Shelling-Maslow).

Infine l'assorbimento e la fissazione nell'organismo del Ca, pare il risultato di assai complessi e molteplici fattori, fra i quali va notato, per quanto riguarda l'attuale nostro argomento, l'influenza dei fosfatidi organici: maggiore è la quantità di fosfatidi organici maggiore è l'assorbimento di Ca (Serono).

I pochi dati fin qui riportati bastano ampiamente a giustificare, se ve ne fosse stato bisogno, il criterio di studiare correlatamente i valori del Ca e del P e sono anche forse sufficienti nella loro più che incompletezza ad accennare (così come sono stati scelti) nell'insieme il problema di tale correlazione, per lo meno come ci è parso utile impostarlo quale premessa alle ricerche nostre.

Ma molto più che i dati sperimentali, di singolare interesse, sempre dal nostro punto di vista, appaiono i rilievi clinici relativi al Ca ed al P nelle diverse forme morbose. Abbiamo spigolato nella letteratura per buon numero di forme morbose questi due dati, non sempre ben raffrontabili tra loro, perchè spesso ricercati in modo diverso da diversi AA. Comunque i risultati ricavati da questa indagine sono talmente evidenti che meritano di essere qui riportati limitatamente alla composizione chimica del plasma, che, solo, a noi interessa.

Come è noto il contenuto medio in calcio e fosforo del plasma può in cifra tonda essere calcolata in 10 mmgr. % di ciascun elemento. Per il fosforo peraltro solo una parte, il fosforo inorganico o meglio il fosforo acido-solubile, ha importanza dal punto di vista dell'equilibrio Ca-P e di questo solo qui ci occuperemo: il suo contenuto normale nel plasma può essere considerato di 3 mmgr. % sempre in cifra tonda. Il rapporto Ca-P è in condizioni normali notevolmente costante. Vedremo subito il suo comportamento in svariate condizioni patologiche.

Il caso più tipico è rappresentato dall'ipo- o iperfunzione delle paratiroidi, rispettivamente nelle sue due forme più classiche e sicure di tetania paratireopriva e di morbo fibroso-cistico di Recklinghausen che decorrono quasi immancabilmente con ipocalcemia ed iperfosfatemia la prima, con ipercalcemia ed ipofosfatemia la seconda.

In modo analogo al Recklinghausen sembra comportarsi il morbo di Schüller almeno in un caso dall'uno di noi (Melli) studiato, che nella letteratura i dati al riguardo di questa così rara forma, sono ancora troppo scarsi per permettere un giudizio d'insieme.

Nella gravidanza (benchè non sembri dato costante nè con tutta sicurezza accertato) pur tuttavia specie negli ultimi mesi pare si abbia diminuzione del Ca plasmatico (Plass-Bogert, Widdows, ecc.). Ipocalcemia più marcata e costante si ha nell'eclampsia (Lévy-Solal-Grillet, ecc.). Orbene nell'una e nell'altra forma il tasso di fosforo inorganico è nettamente aumentato (Ivanyi-Rodencourt-Linzennmeier,ecc.). In numerose malattie ossee ed articolari (artriti deformanti, rarefacenti, saldative, ecc., e così nella sclerodermia) forme che si tende oggi da taluni AA. (Lièvre ed altri) a raggruppare sotto il nome di « osteosi paratiroidee » la calcemia è elevata, ed abbassata la fosforemia: va notato tuttavia che in questo ultimo gruppo di malattie la deviazione della norma è di regola piuttosto modesta ed i dati accertati appaiono alquanto contradditori e non univoci.

Nel diabete mellito, nelle forme gravi, il calcio per lo più è aumentato (Kylin), il fosforo inorganico diminuito (Byron, Florence).

Nella glomerulonefrite acuta è costante la diminuzione del calcio ematico (Salvesen, Kohn, Nelken, Steinitz, Wesselow, ecc.), costante l'aumento del P inorganico (Greenwald, Grasheim, Lukas, ecc.). Identico da questo punto di vista il comportamento delle nefrosi (Blackfan-Hamilton, Klinke). Non vogliamo allungare ancora l'elenco delle malattie in cui il ricordato fenomeno si verifica o si può verificare e potremmo ancora ricordare certi stati febbrili, lesioni tiroidee, occlusioni intestinali, la tubercolosi polmonare grave, ecc.

L'esemplificazione portata fino a qui, è sufficientemente ampia per ren-

dere veramente perplessi di fronte al singolare abbinamento del comportamento ematico del Ca e del P. Straordinaria diversità eziopatogenetica, profonde differenze del meccanismo produttore caratterizzano le singole forme morbose fino ad ora ricordate; si può dire che la maggior parte dei meccanismi genetici della patologia umana, sono passati in rassegna e pur tuttavia con qualunque di essi meccanismi si giunga ad una alterazione primitiva del livello plasmatico del Ca o del P, l'altro elemento risponde con una corrispondente variazione diretta in senso opposto; osservazione questa che è sufficiente enunciare per costringerci senz'altro ad ammettere (e lo vedremo meglio più avanti) che noi, malgrado che le affermazioni in un senso o nell'altro siano correnti in questo campo, non sappiamo mai, nelle singole evenienze patologiche quali dei due elementi sia nel suo ricambio primitivamente alterato dalla causa morbigena e quale sia alterato soltanto per riflesso, soltanto in dipendenza della lesione primitiva. In altre parole ne risulta che alterazioni del metabolismo del calcio e alterazioni del metabolismo nel P possono presentarsi col medesimo identico aspetto chimico-clinico. Infatti l'ammissione che la medesima causa morbosa direttamente influenzi l'uno e l'altro elemento, se sarebbe plausibile di fronte a limitate e definite cause morbose, non può evidentemente reggere di fronte alla gamma numerosissima e profondamente variata delle evenienze patologiche prima enumerate.

Tuttavia questo nostro modo di vedere per quanto basato su ben solidi argomenti è ancora alquanto ipotetico. Le attuali nostre ricerche tendono appunto a dare a tale concezione una più solida base sperimentale.

Prima però di giungere all'esposizione delle nostre ricerche non possiamo esimerci dal ricordare che a quella che noi abbiamo esposta e vogliamo considerare come una regola generale, si dànno talune eccezioni e tra le altre due di notevole rilievo e cioè il rachitismo nel quale il livello del Ca è normale o forse lievissimamente diminuito, ma sempre nei limiti della norma mentre la fosforemia è discesa in modo manifesto (Howland, Kramer, Zucker-Gutmann, ecc., ecc.) e l'osteomalacia nel corso della quale il Ca è sicuramente diminuito nel plasma (Miles, Feng-Chi-Tung) mentre il fosforo è normale forse con una certa tendenza alla diminuzione.

Queste due eccezioni, a quanto siamo venuti dicendo, (non sono del resto le uniche ma certo le più importanti e le più sicuramente accertate e pertanto noi le assumiamo come paradigma) vedremo tra breve come a nostro modo di vedere non siano che eccezioni apparenti e quali ci sembri la possibile interpretazione del fatto.

Ma ancora una premessa teniamo per chiarezza a fare o meglio a ripetere e cioè che nelle attuali ricerche quando parliamo di rapporto Ca:P intendiamo sempre e soltanto parlare dei rapporti che fra questi due elementi intercorrono nel plasma sanguigno. Facciamo cioè completa astrazione da quello che possa essere il reale ricambio (diverso da caso a caso) dei due elementi. L'antagonismo che abbiamo mostrato esistere nel plasma può viceversa mancare affatto nel materiale escretizio e (esempio tipico il morbo di Recklinghausen) nel quale ad un aumento del Ca circolante e ad una diminuita fosforemia, sappiamo corrispondere una aumentata eliminazione di entrambi gli elementi, il bilancio di entrambi i quali viene quindi a trovarsi in deficit. Queste nozioni, le condizioni reali del bilancio minerale nei singoli casi, ecc. noi vogliamo per ora ignorare completamente, limitandoci pertanto

all'osservazione obiettiva pura e semplice del comportamento del Ca e del P nel plasma.

Partendo da queste premesse ci è parso d'interesse e passibile eventualmente di convalidare il nostro modo di vedere, il ricercare se l'alterare per così dire meccanicamente (e sia pure per breve tempo) il contenuto plasmatico in Ca od in P si riverberasse ed eventualmente come e con che rapidità sull'altro elemento. A tale scopo ci siamo valsi per diminuire il contenuto in Ca di iniezioni di ossalato di sodio o di citrato di sodio, per aumentarlo di iniezioni di gluconato di calcio o di cloruro di calcio. Per aumentare il P (reattivi pratici che permettano di diminuirne il tasso non esistono) di iniezioni di fosfato di sodio preparato neutralizzando dell'acido fosforico di titolo noto, con soda, fino ad aversi un ph di 7,10-7,20 (determinazione colorimetrica) e diluendo poi opportunamente tale soluzione madre. Queste indagini non sono del tutto originali. Abbiamo già fatto menzione dei reperti di Gross e Shelling-Maslow come di quelli di Salvesen. Ma le ricerche di questi AA., ad altro scopo dirette, e per molti lati frammentarie ed incomplete, non possono essere in grado di chiarire tale problema, che essi AA. peraltro nemmeno intendevano impostare.

Come animale d'esperimento ci rivolgemmo in un primo tempo al ratto albino, animale che per diverse considerazioni si presta bene a questo genere di ricerche. Infatti il ratto, onnivoro, ha un ricambio minerale molto prossimo a quello dell'uomo ed in particolare la precedente letteratura dimostrando essere il ratto sensibile ai diversi agenti che nell'uomo influenzano il ricambio del Ca e del P (estratto paratiroideo, vitamina D) e dimostrando altresì essere possibile suscitare in esso quadri morbosi da alterato metabolismo calcio-fosforico (quadri simil-rachitici, simil-Recklinghausen, ecc.) indicavano il ratto stesso quale animale di elezione. Tuttavia in pratica si verificarono inconvenienti tali che ci costrinsero ad abbandonarlo. Ed in particolare dai ratti difficilmente si ottiene siero in quantità sufficiente alle determinazioni e d'altra parte (inconveniente assai più grave) è estremamente difficile ottenere da questi animali sangue assolutamente non emolitico; per quanti artifizi abbiamo adottati nessuno si dimostrò idoneo allo scopo e siccome il contenuto in fosforo acido solubile del plasma è di circa 3 mmgr. %, contro circa 62 % dei globuli rossi (Stanford) è così facilmente comprensibile a quali enormi errori conduca una emolisi anche minima. Comunque a questo primo gruppo di ricerche furono assoggettati 50 ratti suddivisi in tre lotti, di cui due di 20 animali ciascuno, furono trattati con una iniezione quotidiana sottocutanea di un cmc. rispettivamente di gluconato di calcio 10 % e di ossalato di sodio 1 %; il terzo gruppo di 10 animali (controlli) ricevette 1 cmc. quotidiano di soluzione fisiologica.

Essendosi tali qualità dimostrate come eccessivamente tossiche si ridussero in seguito le dosi a 1/2 cmc. rispettivamente di gluconato di calcio 10 % e di ossalato di sodio 0,4%. Il periodo di trattamento variò per l'ossalato da un minimo di 4 giorni (per alcuni animali che vennero a morte dopo questo tempo) ad un massimo di 32 giorni; per il calcio da un minimo di 8 giorni (animali morti in trattamento) ad un massimo di 25 giorni.

Per le ragioni già dette, di natura tecnica, non siamo in grado di dare dettagliatamente i valori ottenuti. Possiamo dire che nell'insieme i risultati di gran lunga migliori e più manifesti si ottennero negli animali trattati brevemente con forti dosi che non in quelli trattati a lungo con dosi minori.

L'insieme dei risultati (benchè irregolari per le ragioni già dette) confermarono in pieno la nostra aspettativa: ogni volta che si riuscì a provocare lo spostamento di un elemento anche l'altro regolarmente si spostò in senso opposto. Fino ad un certo punto anzi, dove fu potuto eseguire il dosaggio di entrambi gli elementi, la loro deviazione dalla norma apparve relativamente proporzionale.

Nel gruppo di animali controllo i valori medi normali per il fosforo furono di mmgr. 3,15% e per il calcio di mmgr. 9,80%.

Nel gruppo di animali trattati con ossalato si ottenne per il P. una cifra massima di mmgr. 11,62 (!) su siero mescolato di 3 ratti sacrificati in condizioni premortali ed una cifra minima di Ca di mmgr. 6,30.

Nel gruppo di animali trattati con Ca si ottenne un valore massimo di di Ca di mmgr. 14,46% ed un valore minimo di P. di mmgr. 2,06%.

In queste ricerche come in quelle che seguono i dosaggi del Ca furono eseguiti col metodo di Melli, quelli del P. col metodo di Briggs.

Per le ragioni già dette dovendo cambiare animale da esperimento si ricorse al coniglio, che alcune ricerche preliminari dimostrarono sufficientemente sensibili ai reattivi usati. La tecnica di indagine fu assai semplice: preparata ed incannulata una carotide ad un coniglio furono prelevati 5-6 cmc. di sangue. Occlusa poi l'arteria con una leggera pinza da vasi, veniva vuotata di sangue accuratamente la cannulina, in modo da potere rapidamente procedere ad ulteriori prelevamenti. Immediatamente dopo nella vena marginale dell'orecchio viene praticata un'iniezione di una delle diverse sostanze prescelte. Furono usate all'inizio soluzioni relativamente diluite (ossalato di Na 1%; fosfato 0,5% di P.; cloruro di Ca 10%; citrato di sodio 2%); ma essendo così necessario introdurre una quantità notevole di liquido per ottenere dei risultati manifesti, e potendo tale diluizione del sangue alterare il risultato delle ricerche, si ricorse a concentrazioni più forti: quelle prescelte dopo qualche ricerca di orientamento furono in definitiva le seguenti: ossalato di Na 3%; citrato di Na 20%; cloruro di Ca 20%; fosfato di Na 2% di P. Di ogni soluzione si iniettarono di regola 10 cmc. in due tempi. La morte dell'animale interveniva per lo più pochi minuti dopo il termine dell'iniezione. Subito dopo iniettata la prima frazione di liquido venivano prelevati ancora 5-6 cmc. di sangue dalla carotide ed alcuni minuti dopo terminata l'iniezione veniva fatto l'ultimo prelevamento. Sul siero ottenuto dai diversi campioni, e assolutamente non emolitico (campioni in cui si dimostrasse anche una minima emolisi furono rigettati) venivano eseguite le determinazioni. Come si è detto gli animali per lo più venivano a morte pochi minuti dopo terminata l'iniezione; quando la sostanza usata fu l'ossalato, la morte era preceduta da violenti fenomeni convulsivi con ipertonia e rigidità degli arti. Lo stesso risultato, ma meno intenso si osservò con il citrato ed in grado ancor minore col calcio. Col fosforo non si ebbe nessuna manifestazione particolare e per lo meno nel breve tempo di osservazione e nelle dosi usate esso si dimostrò il meno tossico dei diversi reattivi. Dopo iniezioni di citrato e d'ossalato nel sangue era di regola diminuita o del tutto sospesa la capacità di coagulazione. Nessuna alterazione della coagulabilità fu notata dopo iniezioni di Ca e di P. Le diverse sostanze furono iniettate in dosi fisse per ogni animale della taglia media di Kgr. 2 a 2,5 senza tener conto esattamente del peso.

Nelle tabelle I, II, III e IV si troveranno riuniti i risultati delle nostre ricerche.

TABELLA I. — *Iniezione di ossalato di Na 3 %.*

		Minuti	Ca mmgr. %	P inorganico mmgr. %	Osservazioni
Coniglio I	prima	0	10.3	3.2	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	4'	4.4	5.0	Ritardo manifesto di coagulazione.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	11'	indosabile	6.9	Sangue incoagulabile. L'animale presenta qualche fatto convulsivo e muore pochi minuti dopo il termine della iniezione.
Coniglio II	prima	0'	11.1	2.9	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	5'	5.0	4.2	Coagula lentamente.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	12'	indosabile	7.1	Sangue incoagulabile.
Coniglio III	prima	0'	10 9	3 5	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	5'	4.1	5.5	Coagula lentamente.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	9'	indosabile	8.2	Violenti fenomeni convulsivi e morte improvvisa dell'animale. Il sangue (incoagulabile) è prelevato post-mortem dal cuore.

Va premesso subito che alle nostre ricerche alcune obiezioni di indole tecnica potrebbero essere mosse e cioè:

1) i diversi tossici furono iniettati in dosi in realtà varia in quanto la dose stessa non fu rapportata al peso, ma usata in quantità costante per ogni animale: tuttavia siccome la taglia dei singoli animali era sufficientemente costante (oscillando come già detto tra 2 e 2,50 Kgr.) l'errore non poteva essere notevole. D'altra parte tale fattore avendo noi ricorso a dosi ipermortali ed essendo assai breve il periodo di osservazione, ha scarsissimo valore.

2) La concentrazione dei singoli tossici usati può essere considerata fino ad un certo punto cervellotica ed arbitraria, perchè non essendosi ricorsi a soluzioni equimolecolari, in pratica gli animali venivano ad avere proporzionalmente assi più di una che dell'altra sostanza, il che certamente, in via teorica almeno, non è giusto. Ci consigliò a così fare per certe sostanze (ad es. ossalato) il limite di solubilità, per altre la sopportazione più o meno buona, e per tutte poi quanto la pratica esperienza ci dimostrò opportuno.

3) Date le sottrazioni di sangue che necessariamente dovevano verificarsi ed il liquido introdotto endovena, indubbiamente il sangue dal primo

TABELLA II. — *Iniezione di citrato di Na 20 %, cc. 10.*

		Minuti	Ca mmgr. %	P inorganico mmgr. %	Osservazioni
Coniglio I	prima	0	11.0	2.8	
	dopo iniezione di cc. 6 . . .	4'	10.7	3.9	Sangue incoagulabile.
	dopo iniezione di cc. 10 . . .	10'	10.1	5.7	Sangue incoagulabile.
Coniglio II	prima	0	10.1	2.5	
	dopo iniezione di cc. 5 . . .	5'	14.4	4.0	Ritardata coagulazione.
	dopo iniezione di cc. 10 . . .	12'	9.6	5.1	Sangue incoagulabile.
Coniglio III	prima	0	10.7	2.8	
	dopo iniezione di cc. 4 . . .	4'	10.7	3.5	
	dopo iniezione di cc. 10 . . .	9'	9.9	4.8	Sangue incoagulabile.
Coniglio IV	prima	0	9.9	3.3	
	dopo iniezione di cc. 5 . . .	4'	9.6		Siero emolitico. P. indeterminato.
	dopo iniezione di cc. 10 . . .	10'	9.4	5.1	Sangue incoagulabile.

all'ultimo prelevamento, veniva ad essere diluito in modo anche non indifferente: tenendo relativamente bassa sia la quantità di sangue sottratta che quella di liquido iniettata, questo errore si poteva ridurre ad un minimo, come effettivamente fu fatto, ma non sopprimere e verosimilmente pesa un qualche po' sui nostri reperti; tuttavia va detto che a noi più dei valori assoluti interessavano i valori relativi, il rapporto Ca:P, e su questo dato, tale causa d'errore, limitato del resto, è del tutto ininfluente.

4) Le determinazioni venivano eseguite per lo più sul siero però talora anche su plasma (quando il sangue rimase incoagulabile). Particolarmente per la determinazione del P ciò non è privo d'importanza ed i dati ottenuti prima e dopo l'iniezione non sono quindi tra loro a rigore esattamente raffrontabili. L'errore tuttavia, anche per qualche ricerca di orientamento nostra, sembra ristretto in termini minimi ed incapaci di pesare sensibilmente sui risultati e ciò particolarmente ricorrendo, come da noi fu fatto, alla tecnica di Briggs.

Altre obbiezioni serie alle nostre ricerche non ci sembra possano venir sollevate e diciamo subito che i risultati ottenuti sono così cospicui, univoci ed evidenti, da essere ben al disopra di ogni possibilità di errore, sia di impostazione tecnica, che di analisi, anche se per disgrazia l'uno e l'altro

TABELLA III. — *Iniezione di $Ca\ Cl_2$ 20 %, cc. 10.*

		Minuti	Ca mmgr. %	P inorganico mmgr. %	Osservazioni
Coniglio I	prima	0	10.4	3.1	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	3′	12.7	2.7	Intensi fenomeni convulsivi.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	8′	14.2	2.0	
Coniglio II	prima	0	9.4	3.4	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	3′	11.0	2 6	Fenomeni convulsivi intensi.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	8′	15. 8	1.4	L'animale muore improvvisamente prima del termine dell'iniezione. Sangue prelevato dal cuore subito dopo la morte.

TABELLA IV. — *Iniezione di fosfato neutro di sodio (contenuto in P. 2 %) cc. 10.*

		Minuti	Ca mmgr. %	P inorganico mmgr. %	Osservazioni
Coniglio I	prima	0	11.1	2.7	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	3′	9.1	5.9	Iniezione ben sopportata.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	10′	7.9	8.2	
Coniglio II	prima	0	10.6	3.0	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	4′	8.8	5.7	Iniezione ben sopportata.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	10′	7.5	8.2	
Coniglio III	prima	0	9.9	3.1	
	dopo iniezione di cc. 5 ...	3′	8.0	6.1	Iniezione ben sopportata.
	dopo iniezione di cc. 10 ...	8′	6.9	9.0	

errore dovessero talora sommarsi. I risultati ci sembrano pertanto sicuramente genuini e degni di qualche rilievo.

Se vogliamo per primi prendere in osservazione i reperti ottenuti con iniezione di ossalato e di calcio vediamo che i risultati sono tipici ed assai cospicui: caduta del calcio e aumento del fosforo, aumento del fosforo e caduta del calcio. E' singolare rilevare la straordinaria rapidità con cui il fenomeno si verifica: pochi minuti, pochi secondi forse, bastano non solo a provocare rispettivamente l'aumento o la diminuzione del calcio, ma anche a modificare di riverbero il fosforo.

Il fenomeno non è facilmente spiegabile. Non è possibile pensare che si tratti semplicemente di modificazioni di forma del P nel sangue circolante: se l'ossalato viene ad agire sul P non può farlo che sulla frazione acidosolubile di questo, spezzandone una eventuale unione con calcio o col magnesio (trasformando ad es. del fosfato di calcio o di magnesio in ossalato e liberando quindi dell'acido fosforico sotto forma di fosfato di sodio. Ma una azione di questo genere non potrebbe in alcun modo modificare quantitativamente il totale della frazione inorganica del P e se mai dovrebbe modificarlo in meno, non in più.

Lo stesso può dirsi per il calcio; una quantità cospicua di calcio introdotta bruscamente in circolo potrebbe forse, per azione di massa, strappare del P. ad altre combinazioni, formando del fosfato di Ca, ma anche in questo caso nessuna modificazione della frazione inorganica dovrebbe verificarsi o se mai modificazioni in più, non in meno. A meno che non si volesse pensare (e non è certo ipotesi inverosimile) alla precipitazione del fosfato di Ca, sale scarsamente solubile, ma che tuttavia sappiamo nel plasma mantenere un discreto grado di solubilità.

A noi sembra che bisogna di necessità ammettere che ad una brusca modificazione in più o in meno del tasso del Ca circolante i tessuti rispondano gettando prontamente in circolo o dal circolo prontamente ritirando, una massa proporzionale di P. Con quale meccanismo i tessuti possano intervenire con così fulminea rapidità a regolare l'equilibrio elettrolitico non è dato sapere. Si può pensare, in via di ipotesi, a due meccanismi fondamentali: un meccanismo puramente chimico, un meccanismo di regolazione automatico, comandato da centri nervosi. Non abbiamo nessun dato che ci permetta di decidere nell'uno piuttosto che nell'altro senso ed in questo come in altri campi similari dobbiamo limitarci alla constatazione del fatto, che non manca del resto di analogie; ad es. la straordinaria rapidità con cui si altera e modifica la composizione chimica del plasma, ha riscontro nelle osservazioni di Melli e Tasso, della non meno straordinaria velocità con cui si ristabilisce l'equilibrio elettrolitico, rotto dalla brusca introduzione di forti quantità di Na Cl.

Per quanto riguarda l'azione del P, le cose non sono esattamente identiche: l'aumento del P è qui molto notevole e notevole la diminuzione del Ca, ma il fenomeno non ha l'evidenza che le precedenti osservazioni potevano far supporre. La ragione di ciò è verosimilmente da ricercare nel fatto che il fosfato si ionizza assai più difficilmente ed incompletamente che non il cloruro di calcio e, come sempre in ogni reazione chimica (lo vedremo meglio più avanti per il caso specifico nostro), l'attività dei singoli sali è proporzionale alla loro jonizzazione.

Di particolare interesse sono le esperienze condotte col citrato. Per quanto riguarda i fenomeni di coagulazione del sangue i risultati nostri; per le parti coincidenti, collimano quasi perfettamente (malgrado la diversità di tecnica) con quelli classici di Sabbatani. La diminuzione del calcio è qui minima talora nulla: viceversa l'azione del fosforo è spiccatissima, non proprio come con l'ossalato, ma poco meno, essendosi raggiunto la fosforemia massima di mmgr. 5,7%. Non si conosce nessuna azione chimica diretta del citrato sul fosforo; il reperto quindi resterebbe incomprensibile se la chiave di esso non ci fosse data da un'osservazione: frequentemente il sangue degli animali trattati rimane incoagulabile. Per quale ragione? Le ragioni fondamentalmente non possono che essere due: o inattivazione del fermento o fissazione del calcio. Dalle ricerche di Sabbatani in poi il dubbio non è più lecito: sappiamo da esse che il citrato agisce fissando il calcio in complessi ancora solubili, ma non più ionizzabili. Si tratta quindi di un calcio biologicamente inattivo, incapace di intervenire nei fenomeni della coagulazione; sarà esso valido a bilanciare il P plasmatico? Evidentemente no ed il P aumenta tale e quale come se il Ca fosse materialmente sottratto all'organismo: è viceversa soltanto retrocessa la sua dissociazione ionica, il che evidentemente, dal punto di vista funzionale, è equivalente.

Questo reperto però può avere forse un certo interesse se riportato al quadro chimico del plasma, quale fu prima ricordato verificarsi nel rachitismo e nell'osteomalacia. Abbiamo visto che di queste due forme, (che il quadro clinico patentemente indica quali lesioni della ossificazione e quindi del metabolismo del Ca) nella prima il livello plasmatico del Ca stesso appare normale, mentre fortemente diminuita è la fosforemia, nella seconda la calcemia è sì diminuita, ma il fosforo resta normale. In altre parole il fosforo si comporta come se vi fosse un aumento del tasso del Ca in un caso, come se esso fosse normale nell'altro e ciò mentre il tipo clinico delle due forme morbose ricordate, la negatività in esse del bilancio del calcio, sopratutto l'aumentata calciuria, per similitudine con forme morbose similari, fanno pensare esse pure ad una elevata calcemia o per lo meno a valori certamente non diminuiti: viceversa, lo abbiamo già visto, la sperimentazione diretta contraddice a questa aspettativa. La spiegazione di tale apparente contraddizione è per noi da ricercare nelle diverse forme in cui P e Ca si trovano nel sangue: mentre tanti indizi ci mostrano una stretta correlazione tra Ca e P ematico, un esatto rapporto quantitativo tra i due elementi nelle varie condizioni patologiche, non è possibile a mettersi in evidenza; ciò sta forse ad indicarci non che tale rapporto non esiste, ma che esiste soltanto fra due determinate frazioni di essi elementi e non fra la loro totalità. E' evidente, se così fosse, che il raffrontare le cifre brutte non può avere che un valore relativo.

Togliamo da una monografia di Klinke la seguente tabella che dà secondo le vedute odierne (che non hanno tuttavia niente di assoluto e niente di definitivo) la composizione del calcio del siero.

Quantità totale	mmgr.	%	10-12
Veramente ionizzato (1°) . .	»	»	2
Dializzabile (2°)	»	»	6-7
Differenza tra 1° e 2° . . .	»	»	4-5
Legato all'albumina	»	»	4-5

A rendere più chiara la soprastante tabella va ricordato che con tutta sicurezza una parte del calcio è legata in complessi incapaci di superare le comuni membrane semipermeabili, ma che il valore di tale frazione varia assai da tecnica a tecnica e particolarmente se la determinazione avviene a mezzo dell'ultrafiltrazione dà cifre medie di 5-6 mmgr. se a mezzo della dialisi di compensazione di 7-8 mmgr. Il contrasto fra i due dati ha fatto supporre (ma altre teorie sono state avanzate ad interpretare tale fenomeno) che non tutto il calcio dializzabile sia ionizzato e che (per l'intervenire del fenomeno di Donnan) non tutto il calcio indializzabile sia non ionizzato. Comunque senza addentrarci in questo argomento che ci porterebbe fuori dal limite delle nostre ricerche, e accontentandoci del tentativo esplicativo contenuto nella riportata tabella, è evidente che dal punto di vista dell'equilibrio elettrolitico solo la parte ionizzata del metallo ha valore e solo di questa va tenuto conto. La residua frazione di calcio è probabilmente del tutto inattiva in questo senso e secondo verosimiglianza rappresenta forse (ma certo non soltanto) una massa di riserva pronta ad ovviare ad eventuali deficit, o col suo incremento a costituire la prima barriera contro bruschi aumenti. Nell'incertezza in cui ci troviamo sulla parte di calcio veramente attiva un calcolo esatto dell'equilibrio Ca:P naturalmente è impossibile; peraltro sappiamo che nella frazione dializzabile è contenuta per lo meno la massima parte del Ca ionizzato e d'altra parte che la maggior parte di essa frazione è probabilmente sotto forma ionica.

Pertanto tenendo conto della sola frazione dializzabile pur sussistendo sempre una certa inesattezza saremmo tuttavia assai più vicini alla realtà.

Per quanto riguarda il P togliamo dallo stesso Klinke la seguente tabella:

	P totale mmgr. %	Acido solubile mmgr. %	P lipoideo mmgr. %	P inorganico mmgr. %	P sotto forma ignota mmgr. %
Sangue totale	37	25	10	3	23
Plasma . .	10	3	7	3	0,5
Gl. rossi . .	63	63	12	45	2

Benchè anche qui regni ancora notevole l'incertezza e senza volere neppure qui addentrarci eccessivamente in problemi che hanno scarsa attinenza con l'argomento nostro, tuttavia per il caso specifico del plasma i margini di incertezza sono sufficientemente ristretti per consentirci un apprezzamento più univoco. Infatti la coincidenza delle cifre del P acido solubile (che è quello cui si rivolgono le comuni tecniche) con quello del P inorganico, dimostrano che le nostre determinazioni involgono intera questa frazione che verosimilmente, almeno per buona parte è ionizzata. Il fosforo lipoideo, sicuramente non ionizzato, può essere del tutto trascurato. Infine il piccolo margine di 1/2 mmgr. % di P, sotto forma ignota, contenuto nel plasma, a parte anche che con ogni verosimiglianza si tratta di frazione non ionizzata, è così limitato da non pesare molto sull'esattezza dei nostri calcoli.

Se vogliamo così restringere il campo delle nostre osservazioni, possiamo ammettere che in cifra tonda ad un valore normale di 3 mmgr. di fosforo inorganico % corrisponda un valore normale di 7 mmgr. di calcio dializzabile %. Se raffrontiamo questi due valori anzichè le cifre brute prima mentovate, vediamo che per quanto si può ricavare dalla letteratura (e col largo margine di errore di cui prima si son spiegate le ragioni ed insiste del resto

in ogni determinazione di carattere biologico, specie se come nel caso attuale i dati su cui si ragiona sono frammentariamente raccolti dalla letteratura, ottenuti in tempi diversi, da diversi AA.) esiste tra le due cifre una soddisfacente corrispondenza, nel senso che ad ogni aumento della detta frazione di un elemento corrisponde una diminuzione proporzionalmente uguale dell'altro nella corrispondente frazione sua e viceversa.

Torniamo ora finalmente al caso del rachitismo e dell'osteomalacia; in quest'ultima forma il calcio è notevolmente diminuito nel plasma, ma la sua frazione dializzabile è percentualmente aumentata (Miles-Feng-Chi-Tung). I valori medi del calcio plasmatico sono in questa malattia di poco superiore o di poco inferiore agli 8 mmgr. % ed essi risultano in quasi totalità (per 9/10 circa) ultrafiltrabili. Si vede facilmente quindi che malgrado la forte ipocalcemia, il calcio ionizzato è pressochè nei limiti normali o leggermente aumentato: in perfetta rispondenza con esso il P inorganico è normale o leggermente diminuito.

Nella rachitide il P è fortemente diminuito mentre il calcio è normale o lievissimamente diminuito. Ma anche qui mentre le cifre del Ca totale si aggirano in media sui 10 mmgr. % le cifre della frazione dializzabile raggiungono valori di 8-9 mmgr. %, quindi fortemente aumentati. In perfetta correlazione il P inorganico è sceso in media alle cifre proporzionalmente corrispondenti di 1,8-2,4 mmgr. %.

Ci sembra evidente non possa trattarsi di coincidenze fortuite; del resto come già abbiamo osservato, il reperto sperimentalmente ottenuto trattando animali con citrato riproduce assai bene, invertito, il reperto chimico-ematologico del rachitismo e dell'osteomalacia. Nessuna modificazione apparente del Ca, ma verosimilmente una più o meno totale retrocessione ionica e coerentemente aumento del P.

Ci è parso non privo di interesse il tentativo di riprodurre il quadro opposto (che pure assai si avvicina al caso del rachitismo dell'osteomalacia) ossia di aumentare fortemente, ma sotto forma inattiva, il Ca ematico e osservare il comportamento del P. Tale risultato si è facilmente ottenuto iniettando ad un animale del cloruro di Ca (5 %) addizionato della quantità di citrato calcolato approssimativamente sufficiente a legare tutto il calcio. Secondo i calcoli di Sabbatani ad una molecola di Ca corrisponderebbero 3 molecole di citrato. Pertanto a gr. 5,0 di cloruro di Ca corrispondono gr. 48,38 di citrato di Na. La nostra soluzione conteneva appunto tali percentuali e fu usata appena preparata e ad una temperatura intorno ai 35-40 perchè talora raffreddandosi dava luogo a precipitazione. Di queste soluzioni furono iniettate con le solite modalità 20 cc. Nella tabella V si trovano i risultati.

L'aspettativa nostra è stata confermata in pieno: è stato possibile elevare la calcemia senza influire per niente (nei limiti dell'errore tecnico) sulla fosfatemia.

Come reperto collaterale non privo di un certo interesse vanno notati due fatti cioè:

1) che gli animali sopportano senza alcun disturbo apparente l'introduzione della notevole quantità di citrato usato quando questa sia accompagnata dal Ca, e che non viene disturbata la coagulazione come già risultava sia pure con diverse modalità, dalle più volte citate esperienze di Sabbatani.

TABELLA V. — *Iniezione di cc. 20 di* $Ca\ Cl_2$ *5 % + citrato di Na 48,38 %.*

		Minuti	Ca mmgr. %	P inorganico mmgr. %	Osservazioni
Coniglio I	prima	0	10.5	3.2	
	dopo iniezione di cc. 10 . . .	7	13.2	3.2	Iniezione ben sopportata.
	dopo iniezione di cc. 20 . . .	11	16.6	3.4	
Coniglio II	prima	0	11.0	3.5	
	dopo iniezione di cc. 10 . . .	5	13.4	3.4	Iniezione ben sopportata.
	dopo iniezione di cc. 20 . . .	9	17.1	3.1	
	—	25	14.9	3.2	

2) che si nota un aumento della calcemia assai più notevole e più duraturo che non con l'introduzione di solo $Ca\ Cl_2$; è noto infatti (Melli e Tasso) che all'introduzione in circolo di sali facilmente ionizzabili di calcio (e di altri metalli) anche in fortissima quantità, succede un rapidissimo (pochi minuti) ritorno al livello di partenza della calcemia. L'introduzione contemporanea di citrato permette quindi l'elevarsi molto più marcato della calcemia ed il suo assai più lungo permanere ad elevato livello. La ragione di questo fatto va con ogni probabilità ricercata nella minor diffusibilità dei sali complessi di Ca che si formano in presenza di citrato donde conseguente più lenta migrazione del Ca attraverso i vasi e più lenta fissazione da parte dei tessuti e verosimilmente anche ritardata eliminazione di esso attraverso gli emuntori.

Questa osservazione casuale e per ora assai incompleta, formerà oggetto di ulteriori ricerche.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Il trattare degli animali (ratti e conigli) con iniezioni di ossalato produce caduta del livello plasmatico del calcio e contemporaneo proporzionale rialzo dei valori del P. inorganico.

Trattamento con iniezioni di Ca provoca non solo rialzo transitorio dei valori della calcemia, ma contemporanea proporzionale caduta dei valori della fosfatemia.

Trattamento con fosfato neutro porta al suo seguito rialzo della fosfatemia e meno marcata caduta della calcemia.

Trattamento con citrato sodico, non modifica quasi per nulla il livello

calcico, ma porta ad aumenti notevolissimi della fosfatemia mentre il sangue si fa incoagulabile.

Queste alterazioni della composizione minerale del plasma si verificano non solo dopo prolungato trattamento, ma anche bruscamente entro pochi minuti o secondi per una sola massiva iniezione endovenosa. Tale brusca alterazione non colpisce soltanto l'elemento cui direttamente si rivolge il reattivo iniettato, ma con identica rapidità anche l'altro elemento e la contemporaneità della reazione è tale che in nessun caso si riesce a trovare per così dire « sfasata » la modificazione percentuale di un elemento su l'altro.

L'iniezione endovenosa di una miscela di cloruro di calcio e di citrato di sodio in quantità circa corrispondenti, vale ad innalzare in modo assai più marcato e duratura che non l'iniezione di sali ionizzabili di calcio il livello della calcemia, mentre lascia praticamente del tutto inalterato il livello della fosfatemia.

Una scorsa ai dati nella letteratura ritrovabili relativi alle forme morbose che decorrono con alterazioni del metabolismo del calcio e del fosforo dimostra, praticamente, senza eccezioni, un identico sincronismo nella deviazione dalla norma dei valori del calcio e del fosforo plasmatico, i due dati spostandosi proporzionalmente ed in senso divergente.

Con le modalità tecniche sopradescritte si possono riprodurre in pieno sperimentalmente i diversi quadri chimici del plasma quali si verificano in diverse evenienze morbose.

Sia dai dati clinici che dai dati sperimentali risulta che il legame visto, intercorre non tra tutto il fosforo e tutto il calcio ematico, ma verosimilmente soltanto tra la parte ionizzata dei due elementi e grossolanamente tra la frazione dializzabile del calcio e la frazione inorganica del fosforo. Questo fatto spiega e fà rientrare nella regola generale, malgrado la apparente contraddizione, il quadro chimico plasmatico dell'osteomalacia e del rachitismo, sperimentale riproducibili con sufficiente esattezza dal trattamento con citrato e con citrato e calcio.

Il legame intercorrente tra i valori plasmatici del Ca e del P sembra essere assolutamente costante e non scindibile, per quanto è fino ad oggi noto, in alcuna evenienza morbosa. La contemporaneità sia clinica che sperimentale fra le modificazioni plasmatiche dei due valori è tale, che al momento attuale, sulla scorta delle percentuali plasmatiche dei due elementi, è assolutamente impossibile affermare nelle singole forme morbose se siamo di fronte ad una alterazione primitiva del ricambio del calcio o del ricambio del fosforo. E' perfettamente possibile che più forme che noi oggi consideriamo riconoscere a loro fondamento una deficiente assimilazione o una esagerata disassimilazione del calcio, siano viceversa dovute ad alterato metabolismo fosforico.

E' possibile infine (ma tutt'altro che certo) che la determinazione esatta del bilancio (introduzione-eliminazione) di ciascuno dei due elementi chiarisca maggiormente le cose, permettendo di scindere i quadri morbosi da alterato metabolismo del Ca e del P, ma fino ad allora le alterazioni del ricambio dei due elementi vanno considerate come un tutto unico e inscindibile.

Infine le ricerche e considerazioni di cui sopra sono una nuova evidente prova dell'assoluta impossibilità di giudicare di un eventuale plus o deficit di qualsiasi elemento dell'economia dell'organismo ed in particolare degli elementi minerali, dal contenuto nel plasma di essi elementi.

RIASSUNTO.

Viene studiato il rapporto Ca:P nel plasma ed il suo comportamento in svariate condizioni morbose. Dai dati clinici e dei reperti sperimentali ottenuti trattando ratti e conigli con calcio, ossalato, citrato, fosforo, si deduce che esiste nel plasma un rapporto costante tra i due ricordati elementi e che alla deviazione dalla norma dell'uno dei due, si ha immediata deviazione dell'altro, circa corrispondente come grandezza ma diretta in senso opposto. Sempre dall'osservazione dei dati rilevati sembra si possa concludere che il detto rapporto intercorre non tra tutto il fosforo e tutto il calcio plasmatico, ma solo tra la frazione dializzabile del calcio e la frazione inorganica del fosforo.

BIBLIOGRAFIA.

1. ANTONIANI-USUELLI. *Profilassi*, 1932.
2. BLACKFAN-HAMILTON. Bull. J. Hopkins, 41, 322, 1927.
3. BRIGGS. Proc. Soc. exp. Biol., 23, 137, 1925.
4 BYROM. Brit. J. exp. pathol., 10, 10, 1929.
5. FLORENCE. Bull. Soc. chim. biol., 10, 675, 1928.
6 GASSMANN Hoppe-Seiler. Beitr., 185, 235, 1929.
7. GRASHEIM-LUCAS. Zeit f. Klin. Med., 107, 172, 1928.
8. GREENWALD J. of biol. Chem., 54, 285, 1922; 59, 1, 1924; 67, 1, 1926; 82, 717, 1929.
9. GROS. Ibid., 55, 729, 1923.
10. KISHI-ISAMI. Ber. ges. Physiol., 24, 364.
11. KLINKE. *Mineralstoffwechsel*. Deuticke, Leipzig und Wien, 1931.
12. KOHN. Amer. J. dis. Childr., 30, 40, 1925.
13. KYLIN. Med. Klin., 21, 1262, 1925.
14. IVANYI-RODENCOURT-LINZENMAIER. Ztbl. f. Gynäk., 50, 731, 1926.
15. LERICHE e POLICARD. *Physiol. normale et pathologiqeu de l'os.* Masson, Paris, 1926.
16. LEVY-SOLAL-GRILLET. C. R. d. l. Soc. de Biol., 96, 675, 1927.
17. LIEVRE. *L'ostéose Parathyroïdienne* Masson, Paris, 1932.
18. MELLI e TASSO. Revue Belge de Sciences Médicales, n. 3, 1930.
19. MILES-FENG-CHI-TUNG. J. of exp. Med., 41, 137, 1925.
20. NELKEN-STEINITZ. Zeit. f. Klin. Med., 103, 317, 1926.
21. PLASS-BOGERT. Amer. J. of Oestet., 6, 427, 1929.
22. SALVESEN. Zeit. f. Klin. Med., 105, 245, 1927.
ID. J. of Biol. Chem., 60, 311, 1924
23. SERONO. Presse Médic., n. 90, 1927.
ID. Gaceta Medica Española, ott. 1929.
24. SHELLING e BASLOW. J. of biol. Chem., 78, 666, 1928.
25. SABBATANI. Atti dell'Accademia di Torino, 18 nov. 1900. Bibliografia completa di Sabbatani in:
26. MENEGHETTI. Annali di Clinica Medica e Med. Sper., 1929.
27. STANFORD e WHEATLEY. Bioch. J., 19, 706, 1925.
28. STELLA. Arch. d. fisiol., 325, 606, 1927.
29. WESSELOW. Quart. J. Med., 16, 341, 1923.
30. WIDDOWS. Biochem. J., 27, 34, 1923; 18, 555, 1924.

II.

R. Università di Catania

Clinica delle malattie del sistema nervoso (Dir.: Prof. V. Buscaino)

Clinica medica generale (Direttore: Prof. G. Di Guglielmo)

Poliglobulie da lesioni diencefalo-ipofisarie.

Dott. Angelo Baserga.

Mentre si può ritenere quasi compiuto da molto tempo, per l'opera sopratutto di Paolo Ehrlich, di Arturo Pappenheim e di Adolfo Ferrata, lo studio degli aspetti morfologici dell'emopoiesi, quasi nulla sappiamo sui fattori che regolano la produzione delle cellule ematiche; e ci è ancora ignoto di che ordine siano i meccanismi che mantengono entro limiti numerici così costanti e precisi i costituenti cellulari del sangue.

Solo in questi ultimi anni sono state pubblicate alcune osservazioni tendenti a rischiarare una parte di questi meccanismi e a far pensare che la produzione delle cellule ematiche sia sotto la regolazione di un centro a sede diencefalica.

Negli studi sulle modificazioni del sangue nell'encefalite letargica era stata notata da vari AA., dal von Economo, dal Schulhof e Matthies, tra noi dal Ceconi, dal Ronchetti, ecc., qualche rara volta una poliglobulia. Schulhof e Matthies nel 1927 spinti da queste osservazioni cliniche affrontarono il problema sperimentalmente e riuscirono a riprodurre in qualche coniglio una poliglobulia di lunga durata, ledendo una zona vicina ai centri vegetativi della base del cervello medio. Nel 1928 Rosenow mostrò che una puntura cerebrale localizzata allo striato, al talamo e all'ipotalamo determina una leucocitosi accompagnata sovente da passaggio di eritroblasti in circolo. E nello stesso anno Hoff osservò la comparsa di una leucocitosi con deviazione a sinistra della formula di Schilling in seguito al riempimento con aria dei ventricoli cerebrali per la ventricolografia, e pensò che l'equilibrio ematologico normale e le sue oscillazioni fisiologiche e patologiche fossero sotto la dipendenza di una regolazione neurovegetativa superiore.

Ma fu sopratutto Mariano R. Castex che — messo sull'avviso dalla presenza di sintomi ipofisari in alcuni casi di policitemia del tipo di Gaisböck — nel 1929, avendo avuto occasione di riscontrare eritrocitosi di altissimo grado (fino a 7.424.000, in media 6.920.000) in un soggetto con ipertensione intracranica, narcolessia, esoftalmo e ingrandimento della immagine radiologica della sella turcica, emise audacemente l'ipotesi che la regione diencefalica abbia un'influenza sulla regolazione degli elementi cellulari sanguigni. Il caso di Castex non poteva avere sicuro valore probativo, per la

coesistenza nello stesso soggetto di asma bronchiale, di sclerosi dell'arteria polmonare, di insufficienza cardiaca destra, di disturbi cioè che da soli sarebbero bastati a giustificare un'eritrocitosi compensatoria. Ma, indipendentemente dal Mariano R. Castex, i cui lavori, essendo stampati su riviste argentine, erano stati in un primo tempo poco conosciuti in Europa, nello stesso anno 1929 Günther pubblicò un caso di poliglobulia (con circa 8.000.000 di G. R.) da lui definita « cerebrale » in un giovane di 26 anni che presentava una sintomatologia costituita da obesità, da poliuria, da accessi di narcolessia. E in Francia, nel febbraio 1931, Guillain, Léchelle e Garcin avendo osservato poliglobulie in cinque soggetti presentanti sindromi di natura diversa ma di sede topograficamente identica alla base del cranio, emisero essi pure l'ipotesi dell'esistenza di un centro infundibulo-ipofisario regolatore dell'emopoiesi.

Richiamata così l'attenzione su queste possibilità, si scovarono nella letteratura delle vecchie osservazioni di poliglobulie concomitanti a sindromi infundibulo-ipofisarie, che erano state registrate senza che si fosse attribuito loro alcun speciale valore, come quella del Sabrazès e Bonney già nel 1905, in un caso di acromegalia. E presto vennero pubblicate ulteriori conferme cliniche, del Lichwitz con un caso di acromegalia con associazione di poliglobulia, del Lehrmitte e Kyriaco di poliglobulia fino a 5.500.000 in un caso di sifilide infundibulo-tuberiana con narcolessia, diabete insipido, obesità ed amenorrea, del Monguio con poliglobulia in due casi di acromegalia e in un caso di tumore ipofisario, dell'Hoff ecc.

In Italia quest'argomento è stato finora assai poco studiato, prescindendo da un'osservazione di anemia di probabile origine cerebrale del Calligaris, da qualche accenno di Gavazzeni, e da qualche articolo sintetico, sopratutto quello del Rietti e quello recentissimo di Salmon comparso quando questo lavoro era già steso.

Più frequenti sono le osservazioni di leucocitosi concomitanti ad alterazioni della stessa regione: tali leucocitosi sono sopratutto evidenti nel parkinsonismo postencefalitico, come anche recentemente mostrò in un numero considerevole di casi il Moser, e sono facilmente riproducibili con la ventriculografia secondo gli studi di Hoff e di Porta. Ma le cause che possono produrre leucocitosi sono così numerose che le osservazioni di un aumento dei globuli bianchi hanno naturalmente molto meno valore per la dimostrazione di questi rapporti che non l'aumento dei globuli rossi.

Esiste nella letteratura anche un altro analogo misterioso reperto, che non vi è ragione di negare nonostante le ancor rare conferme che ha ricevute, e nonostante che molti AA., fra noi sopratutto il Berlucchi, lo abbiano invano ricercato su vastissima scala: la *blood striate picture* o assenza di fermenti perossidaci nei granulociti. Essa fu scoperta casualmente nel 1925 da due giapponesi, il Sato e l'Yoshimatsu, in un caso di encefalite letargica, e fu ritrovato da qualche altro A. (Simmel, Lehmkul, Henkel, Calzavara) in altre categorie di neuropazienti con lesioni del corpo striato o delle sue vicinanze, e fu riprodotto anche sperimentalmente. Se si pensa alla costanza finora assoluta della presenza di questi fermenti nei leucociti mieloidi in tutte le altre circostanze, e se si pensa sopratutto alla precocità della comparsa di tali fermenti fin dalla prima differenziazione delle cellule ematiche

in senso mieloide, tanto da essere argomento decisivo nella diagnosi differenziale delle cellule più immature delle leucemie (Lambin e Leto), viene da pensare che debbano essere assai intimi i rapporti tra i centri della base cranica e l'emopoiesi, se la loro lesione può far scomparire questa caratteristica così intima e precoce dei granulociti.

Ho potuto io pure osservare una poliglobulia costante in un soggetto affetto da tumore del peduncolo ipofisario.

Trattasi di un uomo di 30 a. il quale presenta nell'anamnesi una sintomatologia iniziatasi con diminuzione della vista e complicatasi ben presto con vertigini e deficit delle funzioni sessuali, da adiposità generale, e più tardi da cefalea e da disturbi motori. In questo caso l'esame neurologico dimostrò « ambliopia spiccata in ispecie a destra, con restringimento temporale nel campo visivo esaminabile; oculomozione esterna alterata solo per la presenza di uno strabismo verticale; areflessia quasi completa pupillare; nulla a carico degli arti superiori per quanto riguarda la motilità volontaria, però grande vivacità dei riflessi osteo-tendinei; accenni di dismetria, adiodococinesi, accenni al fenomeno di Stewart-Holmes, accenni di asimmetrie di posizione; a carico degli arti inferiori lieve paraparesi (spastica, data la esagerazione dei riflessi osteotendinei e la comparsa del fenomeno di Babinski), impossibilità della stazione in piedi in posizione Romberg, lieve dismetria ».

Il caso fu già illustrato dal prof. Buscaino dal punto di vista neurologico. La diagnosi posta dal Buscaino fu di « tumore del peduncolo ipofisario ormai voluminoso e per lo meno in buona parte cistico ».

Oltre alla sintomatologia neurologica già illustrata dal Buscaino, questo caso mi è parso degno di nota anche per la poliglobulia che esso presenta.

Esami ematologici (aprile 1933): globuli rossi 6.010.000; globuli bianchi 7500 (a digiuno); valore globulare 0,94; emoglobina 113,8 (Hellige).

Questi dati risultano attraverso parecchi conteggi eseguiti ciascuno con più pipette, e aventi dati tutti risultati concordi, con scarti giornalieri inferiori all'uno per cento.

Un conteggio dei globuli rossi eseguito l'anno precedente aveva dato 6.500.000 globuli rossi.

Formula leucocitaria: linfociti 42 %; monociti 10 %; neutrofili 44 %; eosinofili 2 %; basofili 2 %:

Ho voluto compiere anche altre ricerche, che erano state trascurate nei precedenti casi di poliglobulie di questa natura:

L'arricchimento fu eseguito secondo il metodo di Callerio e Villa (centrifugando circa 3 cc. di sangue prelevato da una vena e reso incoagulabile mediante l'aggiunta di soluzione isotonica di citrato di sodio, i globuli bianchi si stratificano in sottile pellicola tra i globuli rossi e il plasma. Si aspira delicatamente con una pipetta Pasteur gran parte del plasma soprastante, e poi si prende con un'ansa di platino un po' della pellicola leucocitaria e con essa si allestiscono degli strisci con i comuni metodi).

Anche con l'arricchimento che è ottimo per svelare eventuali elementi nucleati immaturi o abnormi nel sangue periferico anche se presenti in misura estremamente scarsa, non è stato possibile mettere in evidenza in questo caso alcun elemento veramente immaturo: tolto quel piccolo quoziente di elementi a tipo endotelioide o istioide che il Villa ha mostrato essere componenti normali in ridottissima misura del sangue (e non però emoistioblasti di Ferrata) e qualche metamielocito, gli altri elementi sono tutti dei normali leucociti maturi. Erano assolutamente assenti anche gli eritroblasti che nei preparati col metodo di Callerio e Villa si raccolgono insieme ai leucociti. I risultati di questa ricerca escludono nella maniera più assoluta alterazioni anche di modico grado a tipo eritremico in questa poliglobulia, e mostrano come non si abbia presenza di elementi immaturi più che di norma.

Il conteggio dei reticolociti ha dato un valore del 0,2 % ossia nei limiti della norma, e anch'esso esclude modificazioni a tipo di immaturità o di affrettata rigenerazione.

La ricerca delle perossidasi fu fatta secondo la tecnica originale di Sato e Sekiya (si passano gli strisci per 1-2 minuti circa in una soluzione di solfato di rame al 0,5%, per 2 minuti in una soluzione recente di benzidina al 0,1%, con aggiunta di 4 goccie di acqua ossigenata a 10 volumi ogni 200 cc. della soluzione, e si colorano come colorazione di contrasto per 2 minuti con saffranina all'1%).

In questo caso in tutti i granulociti sono presenti e normali le granulazioni perossidasiche.

Questa ricerca — condotta per stabilire eventuali rapporti fra queste iperglobulie e la *striate blood picture* degli AA. Giapponesi — esclude che le ipotetiche lesioni cerebrali per cui scompaiono i fermenti perossidasici dei granulociti coincidano con quelle che determinerebbero la poliglobulia.

La massa del sangue determinata col metodo del Rosso Congo ha dato i seguenti valori: plasma: 45,4%; globuli rossi: 54,6%; massa totale del plasma: cc. 2967; massa totale del sangue: cc. 6522.

Ed essendo il peso dell'individuo kgr. 62,900: rapporto tra plasma e peso del corpo: 4,72%; rapporto tra sangue totale e peso del corpo: 10,37%.

Tenendo presenti le cifre medie normali della massa del plasma e del sangue totale date dai varî AA., che secondo ad es. Reggiani sarebbero del 4,7% per il plasma, e dell'8 od 8,4% per il sangue totale, e secondo Greppi e Ratti avrebbero dei valori ancor più bassi, e che nel recente *Trattato di ematologia generale* di Hirschfeld e Hittmair, Seyderhelm e Lampe dall'analisi di moltissimi lavori fissano in 4,68% per il plasma e in 7,4 % per il sangue totale, risulta che nel nostro paziente *la massa del plasma è di volume normale e la massa totale del sangue è notevolmente aumentata,* per l'aumento della parte corpuscolata.

L'importanza di questa ricerca, che finora era stata trascurata nello studio di queste poliglobulie, è la dimostrazione precisa, che consegue a tali dati, che abbiamo a fare con *un aumento reale assoluto* del numero dei globuli rossi dell'intero organismo, e non con un aumento relativo da concentrazione del sangue.

Come risulta anche dal caso che ho riferito, si deve dunque considerare ormai stabilito con sicurezza che esistono dei casi clinicamente accertati di eritrocitosi in soggetti con lesioni della regione diencefalo-ipofisaria; e tutto porta a credere che non si tratti di coincidenze casuali, e che tali eritrocitosi siano con ogni probabilità secondarie alla lesione cerebrale.

Ma non è invece ancora assodato, non ostante le ipotesi già affrettatamente emesse dai vari AA., di che natura siano questi rapporti tra regione diencefalo-ipofisaria ed emopoiesi. È già anzi arduo e difficile delimitare e precisare meglio la *sede* della zona cerebrale che è legata da rapporti, di qualunque natura essi siano, con gli elementi cellulari del sangue. Le osservazioni cliniche della scomparsa delle perossidasi, e sopratutto il preciso studio anatomo-patologico del Benoit nel caso di Simmel di « blood striate picture » tenderebbero a indicare o il corpo striato, o regioni ad esso posteriori. Ma non vi sono ragioni sicure per ammettere l'identità o la vicinanza di queste zone alla cui lesione conseguirebbe la « blood striate picture » con quelle alla cui lesione può seguire l'iperglobulia. Anzi la presenza della reazione delle perossidasi nel mio caso è argomento contrario a tale identificazione.

Il fatto che quasi tutte le osservazioni di poliglobulia — come quella del Guillain e in parte la nostra — riguardano sindromi a tipo prevalentemente ipofisario, potrebbero far pensare che si tratti piuttosto di un'attività propria della ghiandola ipofisi, tanto più che in uno dei casi di Guillain l'ablazione del tumore ipofisario fece scomparire la poliglobulia. Ma questa genesi strettamente ipofisaria endocrina (sulla quale hanno recentemente insistito anche Moehlig e Bathes, ricorrendo all'ipotesi di un meccanismo misto di regolazione ipofisi-surrenale) pare esclusa, sopratutto per la mancanza di tale poliglobulia nella grande maggioranza dei casi di disturbi strettamente e tipicamente ipofisari come ad esempio nella grande maggioranza dei casi di acromegalia.

Gli studi clinici del Castex parlano per la regione diencefalica: e in genere la maggior parte di osservazioni coincidono nell'indicare questa regione, definita anche come « cervello della vita vegetativa », dove in pochissimo spazio sono raccolte le zone di regolazione del metabolismo dei grassi, del sale, dell'acqua, ecc.

Ma non pare che possano finora esser date indicazioni topografiche più precise nell'interno di questa regione, tanto più che finora non fu fatto un completo studio istopatologico dei cervelli dei pochi poliglobulici di questo tipo finora osservati. Sarà necessario, per confermare definitivamente la stessa generica localizzazione diencefalica, e per meglio precisare la sede di questo ipotetico centro entro il diencefalo, lo studio istopatologico completo di molti casi. Si tratta per lo più nei casi finora osservati di lesioni assai vaste con disturbi di molte altre funzioni oltre di quella dell'emopoiesi. Soltanto il confronto tra molte osservazioni completamente studiate dal punto di vista anatomo-patologico, stabilendo quale regione sia lesa in tutti i casi con poliglobulia, potrà in avvenire permettere una precisa localizzazione.

La questione della *natura* di questa poliglobulia è ancora completamente aperta: si può ritenere probabile che non si abbia a fare con un meccanismo paragonabile a quello della poliglobulia da splenocontrazione, per iniezione di adrenalina o di pituitrina stessa. Già Guillain tendeva a escluderlo. È noto come esistano degli organi con funzione di riserva del sangue, quale sopratutto ma non esclusivamente la milza. Questi organi entrano in giuoco, versando la loro riserva emocellulare in circolo, per l'azione di vari fattori neuroormonali, in genere sopratutto degli stimoli e delle sostanze autonomomimetiche, fra cui anche la pituitrina. È logico supporre che esistano anche dei centri che presiedano a questa regolazione istantanea del numero degli elementi ematici, e Müller ha scritto recentemente un ampio lavoro d'insieme su questo argomento. E qui si possono citare ad esempio le osservazioni di poliglobulia emotiva studiate dal Izquierdo e Cannon. Ma mentre queste ultime sono poliglobulie transitorie, che si mantengono solo per quel breve tempo che perdura l'effetto della splenocontrazione, quelle che noi studiamo sono poliglobulie durevoli per anni. Esse vanno piuttosto spiegate con un maggiore apporto di cellule dal midollo osseo sotto l'influenza delle alterazioni del centro regolatore dell'emopoiesi supposto da Castex e da Guillain. E qui sono da prendere in considerazione due possibilità: o un affrettato passaggio in circolo degli elementi rossi, anche se non completamente maturi; o una vera e propria iperattività mieloide con maggior produzione di elementi. Vi sono dei dati che tenderebbero a far supporre che una certa influenza sia esercitata anche da un affrettato passaggio in circolo di elementi non ancora ben maturi: in questo senso parlerebbero gli esperimenti di Rosenow che osservò normoblasti in circolo dopo puntura del corpo striato nei conigli, la deviazione a sinistra della formula di Schilling dopo ventriculografia negli studi di Hoff, la presenza di un coefficiente, per altro assai raro, di mielociti circolanti in uno dei casi di Guillain.

Nel nostro caso, almeno al momento del nostro studio, possiamo completamente escludere questo meccanismo, per il numero normale dei reti-

colociti e per l'assenza di elementi immaturi, non solo negli strisci comuni ma anche negli strisci dopo arricchimento, ricerca quest'ultima che finora non era mai stata fatta da nessun altro A. in questi casi.

Nel nostro soggetto si tratterebbe dunque di un'iperplasia semplice da maggiore attività del midollo osseo.

Prima però di ammettere come necessaria per spiegare questa poliglobulia da lesioni diencefalo-ipofisarie, l'esistenza di un centro regolatore dell'emopoiesi, dobbiamo considerare il grande numero di funzioni fondamentali che sono regolate da questa stessa regione diencefalica. E non credo che oggi siamo già in grado di escludere che gli studi fondamentali del biochimismo del sangue conseguenti a lesioni diencefalo-ipofisarie non possano determinare delle eritrocitosi secondarie. Lo stesso metabolismo dell'acqua trova la sua regolazione nel complesso infundibulo-ipofisario: attraverso la dimostrazione di un reale aumento delle masse del sangue, abbiamo potuto dimostrare falso il concetto semplicistico che si tratti di una banale poliglobulia da concentrazione. Però la concomitanza di disturbi di questa fondamentale funzione ci deve rendere molto guardinghi prima di dedurre da questi soli casi la teoria del tutto nuova dell'esistenza di centri regolatori dell'emopoiesi. Guillain accenna anche — sebbene per combatterla — all'ipotesi che in parte si tratti anche di eritrocitosi secondarie alla stasi e alla iposistolia che si ha in malati che spesso sono — come pure quello da me studiato — anche dei lipodistrofici.

Ma tutte le funzioni fondamentali del ricambio sono alterate in questi malati, per cui allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile escludere che si tratti di eritrocitosi secondarie, per esempio compensatorie di una riduzione dell'attività ossigeno-fissatrice dei singoli globuli rossi. Tutte le possibilità di tale ordine dovranno essere rigorosamente escluse, prima che si possa accettare come dimostrata la teoria veramente innovatrice del Castex e del Guillain dell'esistenza di un centro diencefalico regolatore della emopoiesi.

Conclusioni.

Fatte queste riserve, bisogna però ammettere che si è arrivati alla conoscenza di qual cosa di realmente nuovo: l'esistenza di rapporti — comunque li si voglia interpretare — tra cervello ed emopoiesi anche nelle sue esplicazioni più delicate. La conoscenza di questi rapporti non è tanto la conseguenza del logico sviluppo di ricerche preordinate su chiari concetti di fisiologia, ma si basa invece su constatazioni cliniche casuali di cui una prima serie è data dalla osservazione misteriosa e rarissima — merito della scuola pediatrica di Sendai — di assenza delle perossidasi in qualche caso di lesioni della base del cervello, e l'altra è fornita dallo studio di queste poliglobulie.

E i nuovi orientamenti che potranno seguire a queste nuove acquisizioni, che attualmente sono appena in embrione, potranno forse avere una importanza notevole non solo per la fisiologia, ma anche per la clinica stessa delle malattie del sangue. Da tempo sono note oltre alle forme di eritro-

citosi sintomatiche, quali quelle dei vizi congeniti di cuore, delle eritrocitosi clinicamente primitive che costituiscono il morbo di Vaquez (1). Ed è noto da molto tempo che a questa malattia sono assai spesso legati dei disturbi cerebrali: assai interessante in proposito è ad esempio il lavoro del nostro Crosetti. Specialmente nella forma ipertonica di Gaisböck, come il Castex ha recentemente riassunto con ampiezza, è molto frequente anche la coesistenza di disturbi a tipo neuro-endocrino, prevalentemente ipofisari.

Fino a pochi anni fa i disturbi neurologici del morbo di Vaquez erano considerati sempre come secondari alla poliglobulia. Può essere invece che una parte di questi disturbi sia primitiva; e in avvenire bisognerà studiare accuratamente tutti i casi di policitemia per escludere, prima di porre la diagnosi di policitemia primitiva od idiopatica, non solo le lesioni cardiache, l'arterio-sclerosi del piccolo circolo e tutti i disturbi di questo tipo che possano dare eritrocitosi secondarie, ma anche eventuali affezioni diencefalo-ipofisarie.

E può essere che uno studio sistematico possa far riscontrare, in casi che oggi passano come morbo di Vaquez idiopatico, dei disturbi cerebrali non conseguenza ma causa della sindrome, e si possa così arrivare a restringere anche in questo campo quel concetto di malattia idiopatica che i progressi della medicina tendono sempre più a far scomparire.

Infine questo orientamento attuale degli studi verso la possibilità di una regolazione diencefalo-ipofisaria neuro-ormonale della emopoiesi, potrebbe forse ricollegarsi con l'intuizione del Naegeli, che vorrebbe porre dei rapporti fra disfunzioni endocrine e leucemie. E ciò potrebbe anche suggerirlo l'osservazione del Mariano R. Castex di acromegalia con esito in leucemia mieloide.

Queste e altre considerazioni possono esser suggerite da questi casi di poliglobulie concomitanti e con tutta probabilità consecutive a disturbi diencefalo-ipofisari.

Si tratta però ancora di casi assai rari di cui non fu fatto uno studio completo dato il brevissimo tempo finora trascorso dalla prima segnalazione di queste sindromi.

Nel loro insieme queste poche osservazioni, più che creare delle nuove acquisizioni, pongono dei problemi del tutto nuovi e indirizzano verso dei campi ancora quasi inesplorati di ricerche.

---

(1) Come « leucocitosi » indica aumento numerico dei globuli bianchi all'infuori della presenza di cellule immature, e « leucemia » indica passaggio in circolo delle cellule immature della serie bianca, tanto se il numero totale dei globuli bianchi è aumentato o invariato o perfino diminuito, così è più esatto adoperare il termine « eritrocitosi » per il semplice aumento numerico dei globuli rossi, anche primitivo come nel caso del morbo di Vaquez, e riservare il termine « eritremia » per quei casi in cui si ha passaggio in circolo delle cellule più immature della serie rossa sia il numero totale dei globuli rossi aumentato, invariato o anche diminuito.

Il termine « eritremia » secondo la nomenclatura moderna non deve significare dunque la policitemia di Vaquez, ma quelle sindromi rare, sebbene ormai sicuramente dimostrate, che è merito di Di Guglielmo l'aver individuato, che sono riguardo alla serie rossa quello che per la serie bianca sono le leucemie.

RIASSUNTO.

L'A. studia un caso di poliglobulia in un soggetto con tumore del peduncolo ipofisario, e ne prende occasione per discutere il valore delle recenti ipotesi dell'esistenza di un meccanismo regolatore diencefalo-ipofisario dell'emopoiesi.

LAVORI CITATI

Berlucchi. Riv. di Pat. Nerv. e Ment., n. 1, 1932.
Buscaino. Rass. int. di Clin. e Ter., vol. 13, n. 5, 1932.
Callerio. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1929.
Calligaris. Riforma medica, 1928.
Calzavara. Riv. di Pat. Nerv. e Ment., vol. 40, n. 2, 1932.
Castex. Prensa medica argentina, 30 ottobre 1929.
Id. El Hospital Argentino, 30 settembre 1930.
Crosetti. Arch. Scien. Med., pag. 98, 1929.
Gavazzeni. Haematologica. Parte II, n. 1, 1933.
Guillain, Léchelle e Garcin, C. R. Soc. Biol., vol. 106, pag. 515, 1931.
Id. Ann. de Méd., vol. 31, pag. 100, 1932.
Günther. Deutsch Arch. f. klin. Med., vol. 165, pag. 41, 1929.
Henkel. Klin. Wschr., pag. 1719, 1931.
Hoff. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh., vol. 33, 1928.
Id. Klin. Wsch., n. 41, 1932.
Izquierdo e Cannon. Am. Journ. of phys., vol. 89, pag. 545, 1928.
Lambin e Leto. Rev. Belge de Sc. Méd., vol. 2, 1930.
Lehmkuhl. Mschr. f. Kinderh., n. 6, 1927.
Lehrmitte e Kyriaco. Rev. Neurol., pag. 801, 1931.
Lichwitz. 42° Kongr. inn. Med., pag. 35, 1930.
Moehlic e Bathes. Arch. Int. Med., vol. 51, pag. 207, 1933.
Monguio. Soc. Neur. de Strasbourg, 14 marzo 1931.
Moser. Dtsch. med. Wschr., n. 29, pag. 1209, 1390.
Müller. Hirschfeld's u. Hittmair's Handbuch der allg. Hämatologie, Berlin, 1932, vol. I, parte I, pagg. 435-502.
Porta. Boll. Soc. It. Biol. Sper., pag. 1109, 1932.
Reggiani. Giorn. di Clin. Med., pag. 767, 1928.
Rietti. Minerva medica, 1931.
Rosenow. 40° Kongr. f. inn. Med., pag. 385, 1928.
Id. Zschr. exp. Med., vol. 64, pag. 452, 1929.
Sabrazès e Bonney. C. R. Soc. Biol., vol. 58, pag 680, 1905.
Salmon. Studium, n. 4, 1933.
Sato e Sekiya. Tohoku Journ. of exp. Med., vol. 7, 1926.
Sato e Yoshimatsu. Am. J. of Dis. of Child., 1925.
Schulhof e Matthies. J. Am. Med. Ass., pag. 2093, 1927.
Simmel. Dtsch. med. Wschr., n. 11, pag. 525, 1931.
Villa. Arch. Scien. Med., pag. 700, 1929.

III.

Clinica neuropsichiatrica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Sante De Sanctis

Contributo clinico ed isto-patologico alla quistione della "paralisi progressiva a lungo decorso" o "paralisi stazionaria"

per il dott. M. Tripodi, aiuto medico degli Ospedali.

Come è a tutti noto, accanto ai casi classici di Demenza paralitica o di Paralisi progressiva, la cui durata oscilla, se i malati vengono curati con gli antiluetici, fra i 4 ed i 6 anni all'incirca, se ne possono osservare altri nei quali la malattia assume un decorso molto più lungo che a volte può perfino oltrepassare i 20 e più anni, come vediamo nei casi di tabe.

La questione della P. P. così detta stazionaria oggi si presenta sotto altro aspetto che non fosse molti anni fa, quando essa fu descritta, sia dal lato clinico che anatomo-patologico, in Germania. In primo luogo l'aumentata esperienza ha portato molte obiezioni all'originario quadro anatomo-patologico della D. P. dato come classico dalla scuola di Nissl. In secondo luogo la interpretazione del reperto umorale della D. P. anch'essa è alquanto cambiata attualmente, di modo che non è sempre agevole trarre il giudizio diagnostico di P. P. dai caratteri del quadro umorale. In terzo luogo. mentre alcuni anni fa, il decorso della P. P. poteva apparire abbastanza omogeneo (per dirlo all'ingrosso), oggi sappiamo che il decorso di questa cronica malattia è variabilissimo e non soltanto per la generalizzazione delle cure vecchie e nuove contro la lue, ma anche per il migliorato tenore di vita del popolo, per la diminuzione dell'alcoolismo e per la diffusione delle cure piretogene della P. P., specialmente per la malarioterapia. Infine si aggiunga anche un altro motivo, messo già in luce dai vecchi psichiatri (Näcke per es.) ed attualmente di nuovo apprezzato dai costituzionalisti, motivo che si può riassumere nel concetto dell'influenza che ha il terreno e rispettivamente la persona somatica e psichica del malato verso la perniciosità della spirocheta, anche se si ammette una parità di condizioni nella biologia e nella capacità di diffusione della spirocheta stessa.

Per tali motivi questo mio lavoro vuole essere, sì, un contributo alla questione del P. P. stazionaria ma sopratutto tende allo scopo di chiudere una discussione oggi destituita dell'importanza che una volta aveva.

Gioverà riassumere prima di tutto la questione.

Secondo Junius ed Arndt, i casi di paralisi progressiva a lungo decorso rappresenterebbero il 3% di tutti i casi di paralisi progressiva. secondo Behr il 3,8%, secondo Schmidt-Kraepelin il 6,8%. Mendel trovò che di 95 casi di paralisi progressiva, 2 erano durati fra 6 e 8 anni, 4 fra 8 e 10, 1 circa 16 anni. Sprengel sopra 243 casi ne trovò 2 che avevano avuto una durata di 7 anni e

1 che era durato 10 anni. Di 418 casi osservati da Heilbronner, 8 durarono fra 7 e 10 anni, 3 fra 11 e 18. Kaes osservò 2 casi durati da 8 a 10 anni, 4 fra 10 e 15, 1 più di 15 anni. Lustig descrisse 2 casi durati 20 e rispettivamente 21 anni. Steyertal trovò 4 casi con durata superiore ai 6 anni, Gross 2 casi della durata fra gli 8 e i 9 anni, Wickel 3 casi con durata fra i 23 ed i 27 anni. Tutti questi casi a così lunga durata sono stati dagli Autori riuniti in un unico gruppo al quale è stata data la denominazione di « paralisi stazionaria » o di « paralisi progressiva a lungo decorso ».

Veramente, secondo le vedute del Gaupp e dell'Alzheimer, che per i primi si occuparono ex-professo di questo argomento, alla paralisti stazionaria dovrebbero essere ascritti soltanto quei casi di paralisi progressiva nei quali la malattia, dopo un certo periodo di progressione, subisce un arresto definitivo mantenendosi stazionaria finchè non intervenga la morte per cause estranee alla malattia stessa. La « stazionarietà » del processo morboso, secondo i due suddetti Autori, sarebbe documentata dall'esame istologico il quale, nei detti casi, invece del quadro istopatologico caratteristico della paralisi progressiva in pieno sviluppo, metterebbe in evidenza l'esistenza di alterazioni degenerative diffuse del tessuto nervoso, mentre le alterazioni infiltrativo-infiammatorie sarebbero ridotte ai minimi termini od addirittura mancanti. Questi rudimenti d'infiltrazione plasmatocitaria attesterebbero la regressione subita dal processo infiammatorio inizialmente intenso e nello stesso tempo l'appartenenza della paralisi stazionaria alla paralisi progressiva; le alterazioni degenerative del mantello cerebrale rappresenterebbero i relitti del danno subito dal tessuto nervoso per opera della pregressa attività del processo infiltrativo-infiammatorio.

Secondo Jakob, però nella paralisi stazionaria la regressione del processo infiltrativo-infiammatorio non sarebbe sempre permanente; in molti casi invece questo processo, dopo un periodo più o meno lungo di latenza o di remissione, potrebbe nuovamente riaccendersi presentandosi allora all'esame istologico in piena effervescenza, come nella tipica paralisi progressiva. Sicchè nella paralisi stazionaria si potrebbero riscontrare non soltanto dei quadri istopatologici attenuati nel senso del Gaupp e dell'Alzheimer, ma anche dei quadri con tutti i caratteri di quello della classica paralisi progressiva.

Pertanto, secondo Jakob seguito in ciò dalla Schmidt-Kraepelin e da altri Autori, la denominazione di paralisi stazionaria non dovrebbe essere riservata soltanto ai casi coi requisiti clinici voluti da Gaupp, ma estesa a tutti i casi indistintamente che, diagnosticati in principio come paralisi progressiva, abbiano successivamente assunto un decorso prolungato, qualunque siano le modalità di questo decorso ed i caratteri della sintomatologia clinica.

Intesa in senso così lato, la paralisi stazionaria od a lungo decorso è venuta al abbracciare casi molto eterogenei e che differiscono dalla comune paralisi progressiva non soltanto per il decorso ma anche per la sintomatologia clinica.

*
**

Ora è noto che oltre alla paralisi progressiva ed alla paralisi stazionaria, vi sono psicosi dovute a processi patologici d'origine ugualmente luetica, ma diversi da quello che sta a base delle suddette malattie; psicosi le quali, come

ha sopratutto dimostrato il Bonfiglio, sono spesso difficilmente differenziabili dalla paralisi progresisva.

Fra queste diverse psicosi hanno particolare importanza per l'argomento che qui ci interessa, quelle dovute a quel particolare processo patologico descritto dal Nissl e dall'Alzheimer con la denominazione di « endoarterite sifilitica dei piccoli vasi della corteccia cerebrale », perchè talvolta possono assumere un decorso eccezionalmente lungo e potrebbero quindi prestarsi a confusione con la paralisi stazionaria.

Sorge quindi il quesito: è possibile differenziare clinicamente la paralisi stazionaria dalle altre psicosi dovute all'endoarterite luetica dei piccoli vasi cerebrali? E possiamo considerare il gruppo dei casi descritti come paralisi stazionarie come un gruppo *clinicamente* ed *anatomicamente* omogeneo?

I casi di paralisi stazionaria e di psicosi a lungo decorso da endoarterite dei piccoli vasi, descritti clinicamente ed istologicamente dagli altri Autori, sono scarsi e non si presentano con un tal corredo di risultati da permettere di dare una risposta definitiva ai suddetti quesiti. Credo perciò opportuno di comunicare brevemente un caso datomi in studio dal prof. F. Bonfiglio (che è a capo del Lab. anatomo patol. della clinica neuropsichiatrica); caso che, diagnosticato in vita come paralisi stazionaria, ha mostrato poi al tavolo anatomico alterazioni istologiche che meritano un breve commento.

Prima però di esporre il caso sarà utile dare uno sguardo alla letteratura.

I. — *Casi di paralisi stazionaria.*

Da uno spoglio della letteratura risulta che i casi di paralisi stazionaria studiati tanto dal lato clinico quanto dal lato isto-patologico sono in tutto 17, e cioè: 2 casi di Gaupp-Alzheimer, 1 di Gruhle-Ranke, 1 di Scultze-Alzheimer, 1 di Plaut-Spielmeyer, 5 di Jakob, 7 di Schmidt-Kraepelin.

Nel primo dei 2 casi di Gaupp-Alzheimer si trattava di una donna che per 32 anni aveva mostrato i sintomi somatici e psichici della paralisi progressiva con frequenti attacchi epilettiformi e con lunghi periodi di stazionarietà del quadro clinico. All'autopsia, furono riscontrati, in estesi territori corticali, una moderata infiltrazione linfocitaria e plasmatocitaria, un'alterazione dell'architettonica corticale, una distruzione di cellule nervose, un aumento della glia fibrillare ed un ispessimento della glia marginale.

Il secondo caso di Gaupp-Alzheimer aveva presentato per circa 9 anni un insieme di sintomi somatici e psichici di paralisi progressiva sì da essere diagnosticato come una « paralisi progressiva agitata a decorso probabilmente atipico ». All'autopsia fu riscontrata una grave atrofia specialmente dei lobi temporali ed all'esame microscopico gravissime alterazioni degenerative del tessuto nervoso mentre era scarsissima l'infiltrazione di plasmatociti e di linfociti.

Nel caso di Scultze-Alzheimer si trattava di un individuo che dopo aver presentato per circa un anno il quadro di una tabo-paralisi, guarì completamente dei sintomi mentali continuando a presentare soltanto i sintomi tabetici per altri 14 anni, dopo i quali morì per carcinoma del piloro. L'esame istologico fece rilevare alterazioni diffuse gravi degli elementi nervosi mentre le alterazioni infiltrative infiammatorie erano appena accennate.

Nel caso di Gruhle-Ranke la malattia era durata 11 anni presentando una sindrome stabile catatoniforme (allucinazioni, influenzamento della volontà, confusione verbale di tipo catatonico). All'autopsia furono riscontrate alterazioni degenerative gravi del tessuto nervoso con lievissime alterazioni infiltrativo-infiammatorie.

Il caso di Plaut-Spielmeyer, dopo aver presentato una guarigione con difetto, offrì parecchi mesi prima della morte, avvenuta per cistite e pulmonite, uno stato stuporoso catatoniforme con allucinazioni uditive. All'esame istologico non furono riscontrate in nessun punto della corteccia alterazioni acute infiammatorie o distruttive. Accanto alle alterazioni degenerative degli elementi nervosi venne riscontrata soltanto qua e là qual-

che cellula infiltrativa. Non fu riscontrata nemmeno alcuna alterazione del tipo dell'endoarterite dei piccoli vasi che potesse spiegare l'insorgenza dell'allucinosi catatoniforme.

*
* *

I casi di Jakob possono essere riassunti nel modo seguente:

Caso I. — Durata 20 anni. Quadro stazionario catatoniforme con allucinazioni uditive, idee deliranti paranoidi e rari attacchi epilettiformi; reazioni umorali da positive diventate in ultimo negative. All'autopsia, quadro istopatologico caratteristico della paralisi progressiva specialmente grave nei lobi temporali.

Caso II. — Durata 26 anni. Sindrome paranoide ad andamento completamente stazionario e con sintomi somatici di paralisi progressiva (o di tabe dorsale). Reazioni umorali positive. Morte per attacco apoplettiforme. All'autopsia quadro istopatologico della paralisi progressiva di scarsa intensità.

Caso III. — Durata 12 anni. Quadro demenziale con tratti catatoniformi. Oscillazioni delle reazioni umorali. All'esame istologico, alterazioni croniche degenerative del tessuto nervoso con alterazioni infiltrativo-infiammatorie molto lievi.

Caso IV. — Durata 11 anni. Quadro demenziale stazionario con allucinazioni ed idee deliranti paranoidi, dopo un lungo periodo prodromico con numerosi attacchi apoplettiformi. Reazioni umorali negative. All'esame istologico, alterazioni degenerative del tessuto nervoso moderate, alterazioni infiltrativo-infiammatorie appena accennate. Una cicatrice da gomma nel putamen di destra.

Caso V. — Quadro clinico della frenastenia epilettica iniziatosi sui 9 anni di età. Durata della malattia 33 anni. Reazioni umorali dapprima debolmente positive, All'esame microscopico: quadro istopatologico caratteristico della paralisi progressiva, con alterazioni gravi del cervelletto.

I 7 casi di Schmidt-Kraepelin possono riassumersi nel modo seguente:

Caso I. — Quadro clinico della paralisi progressiva di tipo espansivo durato 6 anni in modo stazionario. All'autopsia, quadro istopatologico tipico della paralisi progressiva.

Caso II. — Quadro clinico della paralisi progressiva di tipo espansivo durato 8 anni. All'autopsia, quadro istopatologico tipico della paralisi progressiva.

Caso III. Durata 10 anni. Quadro clinico della paralisi progressiva di tipo demenziale semplice con sintomi di tabe dorsale e con attacchi ripetuti. All'autopsia quadro istopatologico tipico della paralisi progressiva.

Caso IV. — Durata 9 anni. Tabo-paralisi con quadro demenziale semplice ad andamento lentamente progressivo. All'autopsia, quadro istopatologico caratteristico della paralisi progressiva con spiccate alterazioni distruttive del tessuto nervoso.

Caso V. — Durata incerta fra i 3 anni e 1/2 ed i 6 e 1/2. Quadro demenziale con allucinazioni ed idee deliranti paranoidi. All'autopsia quadro istopatologico tipico della paralisi progressiva.

Caso VI. — Durata 11 anni. Dopo un primo periodo di due anni col quadro di una paralisi progressiva di tipo espansivo, stato di remissione con lieve deficit mentale durato circa 9 anni, quindi attacco convulsivo e morte per polmonite. All'autopsia, degenerazione tabetica dei cordoni posteriori del midollo spinale, endoarterite luetica dei grossi e piccoli vasi, alterazioni distruttive a focolaio di natura luetica, encefalite diffusa leggera del tipo della paralisi progressiva.

Caso VII. — Durata 12 anni. In principio quadro clinico della paralisi progressiva a tipo espansivo, quindi attacchi paralitiformi ripetuti e stato demenziale stazionario di tipo catatonico. All'esame istologico, alterazioni distruttive accentuate delle cellule nervose con rarissimi plasmatociti nel corno d'ammone ed in qualche altra circonvoluzione.

II. — *Casi di endoarterite dei piccoli vasi della corteccia cerebrale*:

Fra i diversi casi di endoarterite dei piccoli vasi cerebrali descritti dagli Autori, 3 sono quelli che hanno avuto un lunghissimo decorso paragonabile a quello della paralisi stazionaria: 1 caso descritto dal Nissl e 2 casi dallo Jakob.

Nel caso del Nissl la malattia si era iniziata sui 33 anni con uno stato confusionale al quale era seguito un progressivo decadimento mentale accompagnato da attacchi ed emiplegia transitoria. Nel 50° anno di vita si ebbe peggioramento con allucinazioni e stato catatonico. La morte avvenne dopo 20 anni di malattia per attacchi seriali.

Nel primo dei due casi dello Jakob (caso n. 1 della sua serie) si trattava di un idiota eredoluetico con allucinazioni visive ed uditive, lieve mixedema e demenza ad andamento leggermente progressivo. Wassermann nel sangue negativa. Morte nell'età di 40 anni. All'autopsia: endoarterite dei piccoli vasi della corteccia cerebrale con numerosi focolai distruttivi nella corteccia cerebrale e nella corteccia cerebellare.

Nel secondo dei due casi dello Jakob (n. 11 della serie) si trattava di uno stato demenziale a lentissima progredienza con movimenti atetoidi e numerosi attacchi. La reazione di Wassermann nel sangue e l'esame del liquido cerebro-spinale diedero risultato negativo. La morte avvenne in seguito ad attacchi. All'autopsia endoarterite luetica dei vasi della pia meninge e dei piccoli vasi della corteccia cerebrale con grossi rammollimenti, con alterazioni del tipo di quelle caratteristiche della paralisi progressiva in una zona circoscritta della corteccia del lobo frontale destro.

III. — *Caso personale.* — Riassumo la storia clinica del mio caso:

L. Rosa, di a. 42. Ammessa il 28 giugno 1915 nel vecchio Manicomio di S. Maria della Pietà di Roma con la diagnosi di « psicosi » (tentativi di suicidio; tentativi di fuga; rifiuto di cibo; violenze contro il personale di assistenza).

28 giugno 1915. Peso del corpo: Kg. 42,500. Stato generale fortemente scaduto. Pannicolo adiposo scarsissimo. Masse muscolari ipotrofiche ed ipotoniche. Scheletro normale. Negativo l'esame degli organi interni. Urine di peso specifico 1019, non contenenti nè albumina nè zucchero.

Motilità dei bulbi oculari integra. Ipotonia del VII inferiore destro; tremori nei muscoli periorali all'atto di digrignare i denti Tremori accentuati e fini della lingua protrusa e facile esauribilità del movimento della protrusione. Motilità degli arti superiori ed inferiori senza manifeste anomalie. Tremori alle dita delle mani distese. Lieve Romberg. Pupille anisocoriche: D. S.; pigra la reazione iridea alla luce. Disartrie nelle parole di prova. Facies demenziale. La paz. presta scarsa attenzione alle domande che mostra di comprendere male ed alle quali dà risposte non coerenti. L'esecuzione di comandi elementari è però corretta. Assenza di idee deliranti. Indifferenza. Assoluta incoscienza del proprio stato.

2 agosto 1915. Apatia profonda. Incapacità a provvedere ai propri bisogni. La paziente se ne sta per lo più silenziosa in letto senza curarsi di ciò che avviene attorno a lei e senza manifestare alcun desiderio. È sudicia. Dalle scarse risposte che si riesce ad avere dalla paziente, si rilevano in lei gravi disturbi della memoria sia per ciò che riguarda l'evocazione di ricordi di data antica sia per ciò che riguarda l'evocazione di ricordi di data recente. La paziente non sa dire il nome dei suoi figli, non sa dire quanti ne abbia. È disorientata nel tempo. Sa di trovarsi in ospedale, ma non sa dire in quale.

15 gennaio 1916. Stato demenziale profondo; la paziente non percepisce nemmeno i comandi più elementari, è in continuo stato di irrequietezza, si alza di tanto in tanto dal letto, va in giro per la corsia, scopre le altre malate, cerca di tirarle fuori dal letto, talvolta fa anche l'atto di batterle. Parla spesso fra i denti senza che si riesca a capire ciò che voglia dire. Non si rilevano nè allucinazioni nè idee deliranti.

La paziente è sudicia, orina e defeca in letto e spesso si imbratta le mani con lo sterco. Lacera ciò che ha fra le mani.

Non si notano disturbi della motilità attiva e passiva degli arti superiori ed inferiori. Riflessi profondi vivaci. Non Romberg. Pupille anisocoriche: D. S. pigre alla luce. Disartrie. Reazione di Wasserman positiva nel sangue. Esame del liquido cerebro-spinale: Citodiagnosi positiva (15 linfociti per $mm.^3$), Nonne e Pandy positive. Lange positiva (curva atipica), Wassermann positiva.

1° luglio 1916. Stato invariato. Paziente quanto mai sudicia, irrequieta. Stato demenziale profondo.

Trasferita nel nuovo Ospedale Psichiatrico Provinciale di S. Maria della Pietà di Roma.

10 novembre 1923. Tranquilla, disordinata e sudicia. Profondamente apatica. Mostra di comprendere poco di quanto le si dice e le si domanda. Dice però il suo nome e cognome, quando le vengono domandati. Sa anche dire il nome dei suoi genitori. Commette errori grossolani nelle date. Afferma di avere 25 anni e di avere una figlia di 22 anni. Non si corregge alle obiezioni. Afferma di avere un fratello di nome Paolo e di avere delle sorelle. Poco dopo nega di avere un fratello e dice che Paolo è suo figlio. Sa di essere in un ospedale ma non sa qual genere di malati vi siano ricoverati. Nega di essere malata. Non sa dire in qual città si trovi. Non sa da quanto tempo si trovi in questo ospedale. Non sa la data odierna. Non conosce chi sia il relatore.

Motilità dei bulbi oculari integra. Ipotonia ed ipocinesia del VII inferiore destro. Lingua mobile in tutti i sensi, ma tremula in modo grossolano. Motilità attiva e passiva degli arti superiori ed inferiori normale. Tremori alle dita delle mani estese. Rotulei vivacissimi ma uguali dai due lati. Achillei presenti. Non Babinski. Punture di spillo avvertite ugualmente dai due lati del corpo. Non Romberg. Pupille anisocoriche: D. S. reagenti torpidamente alla luce. Disartrie manifeste.

Esame del liquido cerebro-spinale: 7 linfociti per mm.^{3}, lieve opalescenza nella reazione di Nonne. Reazione di Lange positiva con curva atipica. Reazione di Wassermann positiva col massimo di concentrazione del liquido.

10 gennaio 1926. La paziente si mantiene sempre nello stesso stato demenziale. È tranquilla, profondamente apatica, sudicia, disorientata. Non comprende quasi nulla. Viene trasferita nell'Ospizio per cronici tranquilli di Ceccano.

28 novembre 1928. Nuovamente trasferita nell'Ospedale Psichiatrico Provinciale di Roma di S. Maria della Pietà. Stato demenziale terminale. La paziente non mostra di comprendere le domande che le vengono rivolte alle quali risponde con parole senza senso ridendo scioccamente. Apatica, non presta mai attenzione a ciò che avviene attorno a lei. È ancora capace di camminare da sola, ma di solito preferisce starsene a letto. All'es. ob. pupille anisocoriche: D. S. rigide alla luce. Rotulei presenti. Disartrie.

15 giugno 1929. Stato marantico.

18 giugno 1929. Da alcuni giorni polso debole, edemi e lievi alterazioni termiche. Obitus.

Esame anatomopatologico. — Peso dell'encefalo gr. 985.

All'esame macroscopico, il cervello presenta una spiccata atrofia diffusa di tutte le circonvoluzioni dei due emisferi cerebrali, che è particolarmente accentuata nelle circonvoluzioni dei lobi frontali e dei poli temporali dei due lati La pia meninge è opacata ed ispessita specialmente sulla convessità degli emisferi cerebrali. Al taglio non si notano nè rammollimenti nè focolai emorragici in nessun punto degli emisferi cerebrali nè in alcun altro punto del tronco dell'encefalo, del cervelletto, del midollo allungato.

All'esame microscopico ho notato quanto segue:

Pia meninge. — La pia meninge presenta a tratti ispessimenti più o meno estesi, costituiti da un aumento numerico delle cellule fisse e delle fibre del tessuto connettivale, ispessimenti che sono rilevabili tanto nei preparati colorati col bleu di toluidina quanto in quelli allestiti col metodo del Van Gieson. I vasi decorrenti nello spessore della pie meninge non presentano alterazioni apprezzabili nè a carattere degenerativo nè a carattere produttivo, nè a carattere infiltrativo. Soltanto di tanto in tanto si riscontra qualche vaso attorno al quale è visibile un gruppetto di tre o quattro linfociti. Trattasi però di reperto molto raro che si osserva una o due volte sole per sezione e non in tutte le sezioni esaminate.

Corteccia cerebrale. — Esaminando a piccolo ingrandimento delle sezioni prese in diversi punti del mantello cerebrale e colorate col metodo del Nissl, si osservano di tanto in tanto nello spessore della corteccia cerebrale dei focolai microscopici i quali spiccano sul restante tessuto nervoso per una abnorme ricchezza di vasi sanguigni e per un abnorme spessore dei medesimi (v. fig. 1). Esaminando questi focolai coi forti ingrandimenti si osserva che l'ispessimento dei vasi sanguigni è dovuto ad una vivacissima proliferazione degli elementi cellulari della parete vasale. Infatti tanto le cellule endoteliali, quanto quelle avventiziali di tutti i vasi decorrenti nell'area di ciascun focolaio, precapillari e capillari, si presentano con protoplasmi abbondanti e ben colorati e con nuclei ovalari, voluminosi, ricchi di granuli cromatici (v. fig. 2). Qua e là si scorgono anche delle figure cariocinetiche che attestano l'esistenza di un vivace processo di neoformazione cellulare. I vasi nei quali il processo neoformativo è più progredito ed intenso presentano un lume contornato da numerosi strati di cellule fusiformi od ovalari forte-

mente stipate le une accanto alle altre; in alcuni vasi la neoformazione cellulare è così vivace e tumultuaria che tutto quanto il vaso sanguigno apparisce trasformato in un grosso cordone cellulare privo di lume (v. fig. 3 e 4). In generale attorno ai vasi con queste alterazioni a carattere nettamente produttivo, non si scorgono infiltrati cellulari d'origine ematogena. Soltanto qualche raro vaso presenta frammezzo alle cellule neoformate qualche altro elemento cellulare isolato che mostra i caratteri dei plasmatociti, più raramente ancora si può osservare qualche linfocita frammezzo alle cellule delle pareti vasali.

Accanto a queste alterazioni di tipo produttivo dei vasi sanguigni si notano, sempre nell'ambito dei focolai, anche spiccate alterazioni proliferative delle cellule di nevroglia. Queste, nei preparati allestiti col metodo del Nissl appaiono non soltanto notevolmente aumentate di numero, ma sono in massima parte voluminose con nucleo vescicoloso, grosso, ricco di granuli cromatinici e con protoplasma abbondante, ben colorato e munito di numerosi prolungamenti. In qualche focolaio si notano anche delle cellule con protoplasma rotondeggiante e struttura reticolata che hanno l'aspetto delle cellule granulo-adipose. Nell'ambito dei focolai le cellule nervose sono in massima parte scomparse, le pochissime rimaste presentano alterazioni gravi a carattere distruttivo.

Questi focolai si presentano distribuiti molto irregolarmente su tutto il mantello cerebrale. Si riscontrano in tutti i diversi strati della corteccia cerebrale, mai nella sostanza bianca sottostante o del restante centro ovale. Si riscontrano in tutte le circonvoluzioni dei diversi lobi dei due emisferi; sono però più numerose nei lobi frontali e nei lobi temporali.

Accanto a queste alterazioni a focolaio, la corteccia cerebrale presenta anche delle alterazioni diffuse che sono principalmente a carattere degenerativo. Infatti le cellule nervose presentano in tutte le diverse circonvoluzioni dei diversi lobi alterazioni più o meno gravi e di vario carattere. In alcuni punti predomina il tipo dell'alterazione cronica di Nissl, in altri il rigonfiamento torbido, in altri il tipo dell'alterazione grave di Nissl; in altri punti ancora si nota una spiccata rarefazione delle cellule nervose che sta a dimostrare come una buona parte di esse sia andata distrutta. Questa rarefazione in alcune circonvoluzioni è maggiormente intensa negli strati corticali più superficiali, in altre invece si presenta a chiazze tanto negli strati superficiali quanto in quelli profondi. Da queste rarefazioni e dalle altre alterazioni diffuse delle cellule nervose deriva una certa alterazione dell'architettonica della corteccia cerebrale che in alcune regioni è molto accentuata e ricorda il tipo dell'alterazione architettonica che si suole riscontrare nella paralisi progressiva.

Le cellule della nevroglia presentano anch'esse delle alterazioni diffuse che sono prevalentemente di carattere regressivo nei diversi strati della corteccia cerebrale, mentre al confine di questa con la sostanza bianca notansi qua e là dei lunghi tratti in cui le cellule nevrogliche appariscono proliferate

I vasi sanguigni che risiedono fuori dei focolai suddescritti non presentano alterazioni produttive nè segni di alterazioni degenerative a tipo arteriosclerotico. Qua e là nella parete dei capillari si riscontra qualche plasmatocita o qualche linfocito isolato; più raramente si scorge, sempre nella parete dei capillari della corteccia, un piccolo gruppetto di tre o quattro di questi elementi riuniti insieme. I capillari che presentano questi scarsissimi infiltrati sono in media in numero di quattro o cinque per ogni sezione di una singola circonvoluzione, sono però più numerosi nelle circonvoluzioni dei lobi frontali meno in quelle degli altri lobi. Non sono riuscito a riscontrare nessun plasmatocita nelle circonvoluzioni dei lobi occipitali. Nella sostanza bianca immediatamente sottostante alla corteccia cerebrale si nota di tanto in tanto qualche vaso venoso nella cui parete si osserva un gruppetto di una dozzina o poco più di linfociti.

Oltre a ciò nelle pareti dei vasi sanguigni della sostanza bianca non è raro che si riscontrino degli accumuli più o meno abbondanti di pigmenti gialli (nei preparati colorati col metodo del Nissl). Qualche piccolo accumulo delle medesime sostanze si riscontra più raramente anche in qualcuno dei più grossi vasi della corteccia cerebrale. Questi pigmenti non danno la reazione del ferro: nelle sezioni colorate col metodo del Perls infatti in nessun punto della corteccia cerebrale nè della sostanza bianca si riscontrano sostanze che diano la caratteristica reazione bleu di prussia.

Col metodo di Daddi-Herxheimer si riscontrano accumuli di gocciole grassose nella parete dei vasi sanguigni prevalentemente della sostanza bianca del centro ovale, meno frequentemente anche in una parte dei vasi della corteccia cerebrale. Abbondanti accumuli di sostanze lipoidee colorate in rosso col detto metodo si riscontrano nell'ambito dei foco-

lai sia negli elementi cellulari delle pareti dei vasi sanguigni sia nelle cellule granulo-adipose sparse negli spazi fra vaso e vaso. Gocciole di grasso si riscontrano anche in modo diffuso nelle cellule nervose e nelle cellule di nevroglia della corteccia cerebrale.

Nei preparati colorati col metodo dello Spielmeyer per le fibre nervose e con quello del Weygert-Pal si osserva la completa scomparsa delle fibre mieliniche nell'area occupata dai focolai ed una notevole rarefazione diffusa delle guaine mieliniche della corteccia cerebrale.

Nei preparati allestiti coi metodi elettivi per la colorazione delle neurofibrille (metodo di Donaggio, di Cajal, di Bielschowsky) si nota la scomparsa delle neurofibrille nella maggior parte delle cellule nervose. Soltanto nei prolungamenti delle cellule nervose si riscontrano delle fibrille ancora conservate, ma in parte ispessite, in parte ridotte in granuli disposti in serie.

Nei preparati per la dimostrazione delle fibrille nevrogliche (metodo di Weygert, metodo di Holzer, metodo di Merzbacher al bleu-vittoria) si osserva un ispessimento della nevroglia fibrillare marginale, mentre nelle aree occupate dai focolai non si mettono in evidenza fibrille nevrogliche.

Col metodo dello Jahnel non sono riuscito a scoprire la presenza di spirochete nè dentro nè fuori dei focolai nei diversi blocchetti di corteccia cerebrale da me esaminati.

Nei diversi nuclei della base, nella capsula interna, nel cervelletto, nel ponte, nel bulbo non ho riscontrato la presenza di focolai come quelli osservati nella corteccia cerebrale. I vasi della base non presentano alterazioni arteriosclerotiche nè segni di endoarterite luetica (di Heubner).

Quale è la diagnosi che si poteva fare nel mio caso durante la vita della paziente?

Come risulta dalla storia clinica da me riassunta, nel mio caso trattavasi di una donna priva di notizie anamnestiche, la quale, nell'età di 42 anni, entra in Ospedale in uno stato demenziale avanzato caratterizzato da una profonda apatia, da grave disorientamento spaziale e temporale, e da gravissimi disturbi della memoria e della capacità critica, ed accompagnato da tremori, anisocoria, torpore della reazione iridea alla luce, disartrie.

Il quadro sintomatologico era dunque quello caratteristico della paralisi progressiva a tipo demenziale semplice e quando successivamente l'esame del liquido cerebro-spinale mise in evidenza un insieme di alterazioni umorali del genere di quelle che si riscontrano nella paralisi progressiva, parve certo che la paziente fosse affetta da questa malattia.

Il decorso ulteriore faceva però escludere che si trattasse di una forma tipica di paralisi progressiva. Non si ebbe infatti l'aggravamento progressivo caratteristico della classica paralisi progressiva che può portare il soggetto a morte nello spazio di pochi anni. La malattia rimase invece stazionaria per anni ed anni senza cioè che l'intensità dello stato demenziale, già molto grave sin dall'inizio dell'osservazione, subisse variazioni notevoli e senza che subentrassero altri sintomi a modificare la fisionomia clinica presentata dalla malattia al principio della degenza della paziente nell'Ospedale. La morte avvenne dopo 14 anni di malattia per marasma, ma non essendosi potuta fare l'autopsia completa, non si può sapere se lo stato marantico fosse derivato, come nei comuni casi di paralisi progressiva, dall'affezione cerebrale, o se non fosse dipeso invece da eventuali lesioni di altri organi.

Ad ogni modo la lunga durata della malattia e l'evidente stazionarietà del quadro demenziale, i caratteri del quadro demenziale che corrispondevano in tutto e per tutto a quelli propri della paralisi progressiva a tipo demenziale semplice, i sintomi neurologici ed umorali uguali a quelli caratteristici di quest'ultima forma morbosa, non permettevano altra diagnosi tranne quella di paralisi stazionaria.

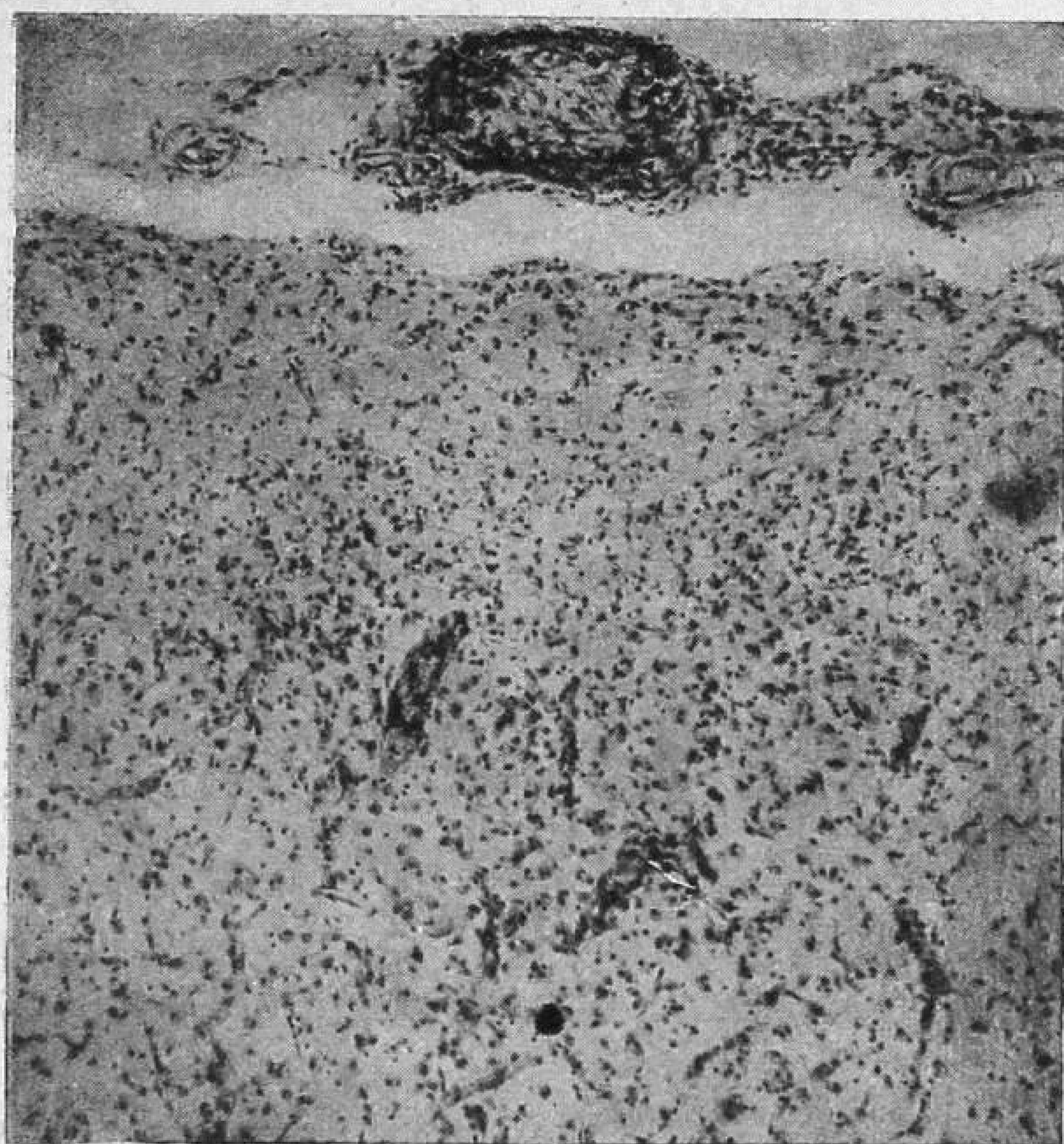


FIG. 1. — Corteccia cerebrale. Focolaio di endoarterite dei piccoli vasi. (Colorazione al bleu di Toluidina; microfotografia ob. 3).

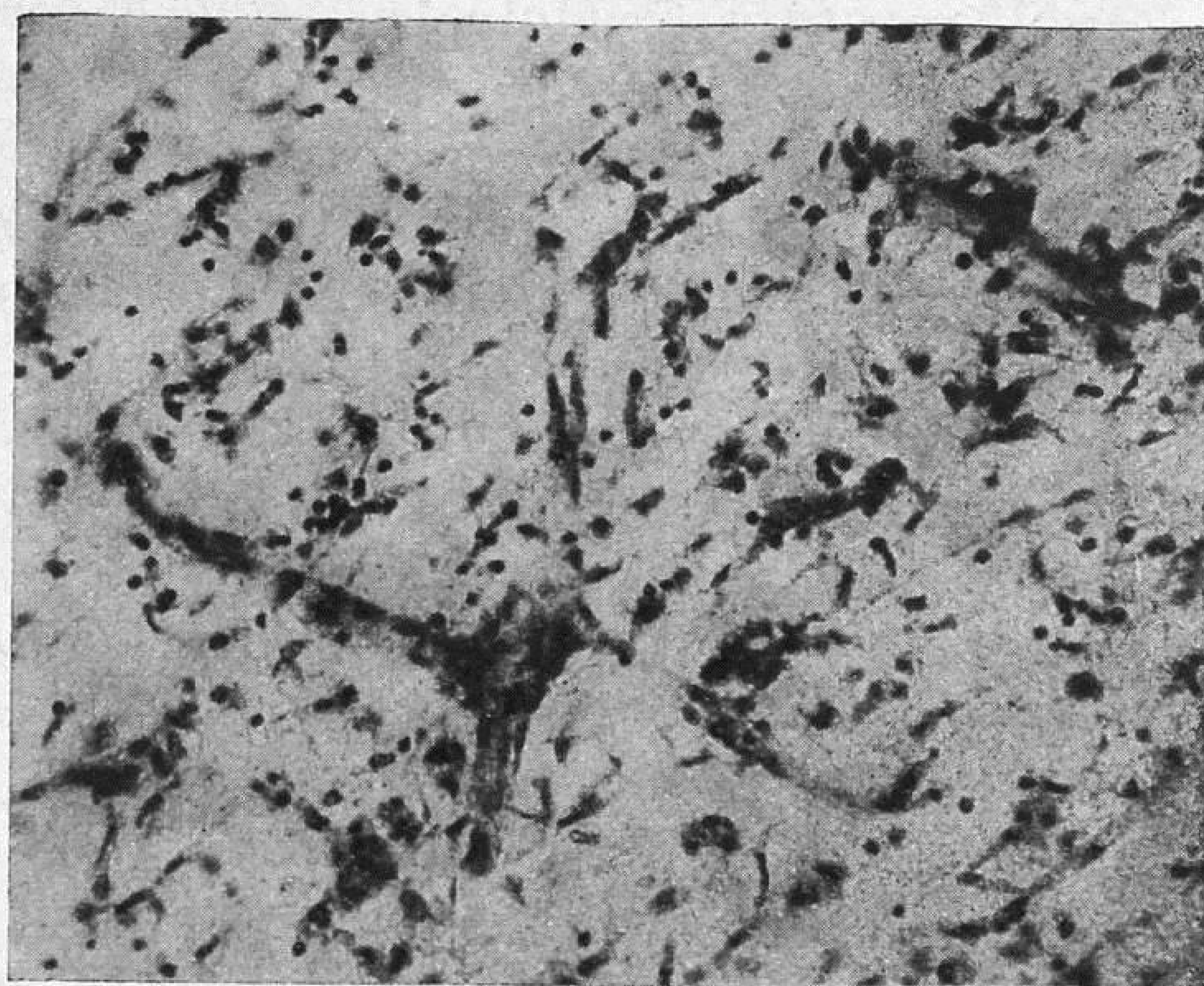


FIG. 2. — Corteccia cerebrale. Area di un focolaio di endoarterite a più forte ingrandimento. (Col. idem; microfotografia ob. 5).

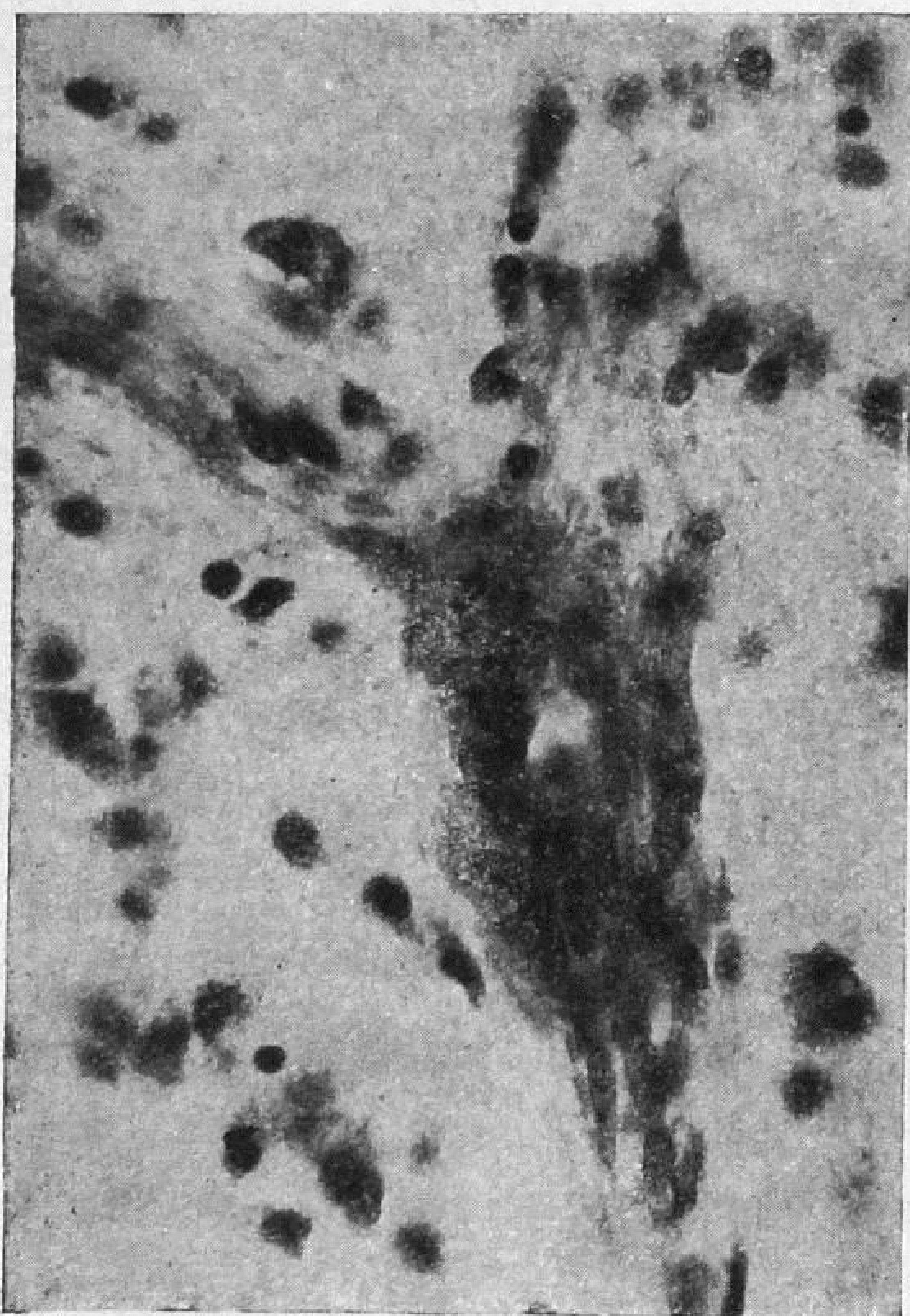


FIG. 3.

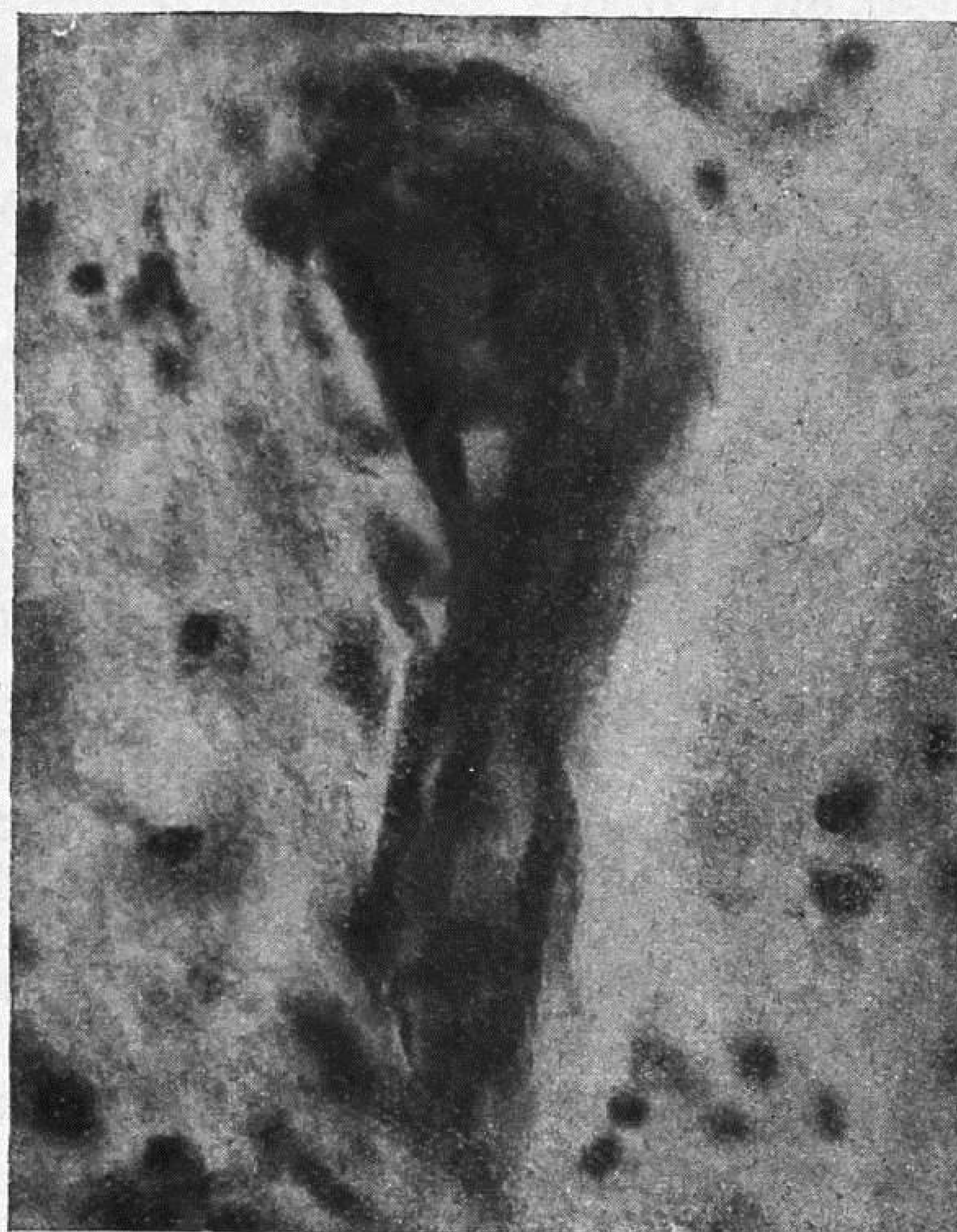


FIG. 4

FIGG. 3 e 4. — Due vasi con alterazioni endoarteritiche. (Colorazione idem; microfotografia obiettivo immersione om. 1/12; oc. 4 comp.).



FIG. 5. — Plasmatociti attorno ad un capillare della corteccia cerebrale. Colorazione idem; obiettivo imm om. 1/12; oc. 4 comp.).

Il reperto istopatologico non ha però corrisposto alla aspettativa poichè le alterazioni istologiche riscontrate nel mio caso non corrispondono a quelle osservate dagli altri Autori nella paralisi stazionaria.

Come risulta infatti dal breve sguardo da me dato alla letteratura sull'argomento, le alterazioni riscontrate dagli altri Autori nella paralisi stazionaria sono di due tipi principali:

1) in un gruppo di casi (casi 1, 2, 5, della serie del Jakob, casi 1, 2, 3, 4, 5, 6, della serie di Schmidt-Kraepelin) fu riscontrato il quadro istopatologico tipico della paralisi progressiva, e cioè alterazioni degenerative diffuse della corteccia cerebrale ed infiltrazione plasmatocitaria e linfocitaria diffusa ed intensa della corteccia stessa.

2) in un secondo gruppo di casi (casi 1 e 2 di Gaupp-Alzheimer, caso di Schultze-Alzheimer, caso di Gruhle-Ranke, caso di Plaut-Spielmeyer, casi 3 e 4 della serie del Jakob, caso 7 della Schmidt-Kraepelin) vennero riscontrate alterazioni degenerative diffuse come nel primo gruppo mentre l'infiltrazione era ridotta ai minimi termini, essendo rappresentata da scarsissimi plasmatociti sparsi quà e là isolatamente nella parete di rari capillari del mantello cerebrale.

Nel mio caso invece le alterazioni possono essere distinte nei seguenti due gruppi principali:

1) *alterazioni diffuse* del mantello cerebrale consistenti da un canto in alterazioni degenerative del tessuto nervoso (cellule e fibre nervose) con l'alterazione dell'istotettonica corticale e dall'altro in una lievissima infiltrazione plasmatocitaria;

2) *alterazioni a focolaio* del mantello cerebrale rappresentate sopratutto da alterazioni proliferative degli elementi cellulari della parete dei vasi sanguigni del tipo dell'endoarterite sifilitica dei piccoli vasi della corteccia cerebrale descritta dal Nissl e dall'Alzheimer.

Adunque mentre nei casi di paralisi stazionaria descritti dagli altri Autori, a parte le differenze quantitative fra il primo ed il secondo gruppo di casi, si trattava di un processo patologico diffuso a carattere *degenerativo-infiltrativo*, nel mio caso invece il processo ha un duplice carattere: da un canto alterazioni citologiche diffuse *degenerativo-infiltrative*, dall'altro alterazioni *produttivo-endoarteritiche a focolaio*

Epperò il quadro istopatologico riscontrato nel mio caso si differenzia da quello osservato dagli altri Autori nella paralisi stazionaria per la presenza dei focolai di endoarterite dei piccoli vasi, ma si differenzia anche dal quadro istopatologico puro dell'endoarterite dei piccoli vasi per la presenza della sua pur tenuissima infiltrazione plasmatocitaria diffusa.

Come possiamo dunque classificare il mio caso dal lato istopatologico? Possiamo considerarlo come un caso di paralisi stazionaria complicato da un processo di endoarterite dei piccoli vasi della corteccia cerebrale?

La risposta dipende dal significato che si deve attribuire all'infiltrazione plasmatocitaria per la diagnosi istopatologica della paralisi progressiva. E cioè, dobbiamo noi ritenere che la presenza di un'infiltrazione così lieve come quella riscontrata nel mio caso e come quella riscontrata nei casi già citati di Gaupp-Alzheimer, di Schultze-Alzheimer, di Gruhle-Ranke, di Plaut-Spielmeyer, e nei casi 1, 2, 3 del Jakob, sia un dato sufficiente per affermare che un dato processo sia di natura « paralitica » ossia della stessa natura di quello che sta a base della classica paralisi progressiva, dal quale differirebbe soltanto per una minore intensità?

L'Alzheimer, il Ranke, il Jakob credettero di sì e perciò ascrissero i casi da loro studiati alla paralisi stazionaria. Ma lo Schroeder si è opposto a questo modo di vedere sin dal 1913, richiamandosi a quelli che sono i caratteri specifici del quadro istopatologico della paralisi progressiva. Le ricerche del Nissl, dell'Alzheimer e dei rispettivi allievi hanno messo in evidenza che il quadro istopatologico caratteristico della paralisi progressiva è rappresentato da un canto da alterazioni degenerative diffuse più o meno intense del parenchima della corteccia cerebrale e da concomitanti alterazioni proliferative del tessuto nevroglico con conseguente disordine della compagine dell'architettonica corticale, e dall'altro da un'infiltrazione diffusa della corteccia cerebrale d'origine ematogena prevalentemente di tipo plasmatocitario. Ma questa infiltrazione che rappresenta il reperto istopatologico più caratteristico della paralisi progressiva, per potere autorizzare sicuramente la diagnosi di questa malattia deve essere *intensa e diffusa*. L'infiltrazione può dirsi *intensa* quando siano molti i vasi sanguigni di una stessa sezione di circonvoluzione, che si presentano colpiti dall'infiltrazione e quando ogni singolo vaso sia circondato da buon numero di elementi d'infiltrazione; può dirsi *diffusa* quando non colpisce aree limitate del mantello cerebrale, ma interessa quest'ultimo nella sua totalità o per lo meno nella maggior parte della sua estensione.

Man mano che ci allontaniamo da questo complesso così caratteristico di alterazioni istologiche, la diagnosi di paralisi progressiva si fa sempre meno sicura e l'incertezza aumenta sopratutto man mano che si attenuano i fenomeni infiltrativi. Lo Schroeder faceva notare a questo proposito che l'infiltrazione plasmatocitaria non è un reperto esclusivo della paralisi progressiva, potendosi riscontrare sia pure in proporzioni molto modeste, in casi di sifilide nei quali in vita non erano stati mai riscontrati sintomi di paralisi progressiva nè sintomi psicopatici d'altro genere. Ed infatti tanto lo Schroeder quanto il Bonfiglio ed altri Autori hanno potuto riscontrare una leggera infiltrazione plasmatocitaria e linfocitaria sia in casi di tabe dorsale senza sintomi psichici sia in casi di lesione cerebrale sifilitica a focolaio, sia in casi di psicosi sifilitica nei quali si poteva escludere la paralisi progressiva.

Per questi motivi, non possiamo nel nostro caso, per la presenza di pochi e rari infiltrati plasmatocitari, ritenerci autorizzati di fare la diagnosi di paralisi stazionaria. L'alterazione istologica più saliente è, nel mio caso, rappresentata dall'endoarterite dei piccoli vasi della corteccia cerebrale e quindi il mio caso deve essere classificato fra i casi dovuti a questo processo patologico accanto a quelli del Nissl e del Jakob da me precedentemente riferiti. Da questi il mio caso tuttavia si differenzia non soltanto per i diversi caratteri del quadro clinico, ma anche dal lato anatomo-patologico per il fatto che in esso all'alterazione a carattere produttivo dei piccoli vasi si associa una leggerissima infiltrazione plasmatocitaria diffusa.

***

Quali conclusioni possiamo trarre dallo studio del mio caso confrontato con gli altri casi esistenti nella letteratura? Possiamo noi ancora considerare il gruppo dei casi ascritti alla paralisi stazionaria come un gruppo clinicamente ed anatomo-patologicamente omogeneo, differenziabile dalle altre psicosi a lungo decorso dovute ad altri processi patologici?

Per ciò che riguarda il lato clinico del problema, basta dare uno sguardo alla letteratura nelle pagine precedenti, per convincerci che i casi descritti

dagli altri Autori come paralisi stazionaria, non hanno tutti la stessa fisionomia clinica. Accanto a casi che avevano presentato una vera stazionarietà fino alla morte od una remissione stabile rassomigliante ad una guarigione clinica vera e propria, vi sono casi che avevano mostrato una lenta ma manifesta progressione e casi che avevano progredito attraverso ad alternative fra periodi di remissione e periodi di esacerbazione; accanto a casi che avevano presentato, per lo meno all'inizio, la classica sintomatologia della paralisi progressiva, ve ne sono altri che avevano presentato sindromi psichiche atipiche (sindromi allucinatorie, paranoidee, catatoniformi ecc.) o che avevano per lungo tempo mostrato prevalentemente una sindrome tabetica od una sindrome epilettica o dei sintomi di localizzazione; ed infine accanto a casi che avevano presentata la sintomatologia fisica della paralisi progressiva al completo; vi sono casi nei quali questa sintomatologia o era incompleta od addirittura mancante.

D'altro canto molti dei casi diagnosticati come paralisi stazionaria (caso di Gruhle-Ranke, caso di Plaut-Spielmeyer, casi 1, 2, 4, 5 di Jakob) somigliano clinicamente piuttosto ai casi di endoarterite sifilitica dei piccoli vasi corticali descritti dal Nissl e dal Jakob e da me brevemente riassunti, anzichè alla paralisi progressiva.

Particolarmente dimostrativo è a tal riguardo il mio caso, che, come si è visto, ha presentato per tutto il suo lunghissimo decorso costantemente un quadro clinico per nulla differenziabile da quello della tipica paralisi progressiva e che ciononostante ha mostrato al tavolo anatomico il quadro istopatologico dell'endoarterite dei piccoli vasi della corteccia cerebrale.

Non minori sono le incertezze per ciò che riguarda il quadro istopatologico della paralisi stazionaria. Dalla letteratura risulta, come abbiamo visto, che in una parte dei casi di paralisi stazionaria pubblicati dagli altri Autori, il reperto istopatologico corrispondeva a quello della classica paralisi progressiva, in un'altra parte di casi invece vennero riscontrate alterazioni infiltrative così lievi da non permettere, come giustamente hanno fatto osservare lo Schroeder ed il Bonfiglio, una sicura identificazione dei reperti istopatologici riscontrati in tali casi col processo istopatologico della paralisi progressiva.

Un posto tutto particolare spetta a questo riguardo al mio caso perchè in esso l'esame istologico ha dimostrato due ordini di lesioni: alterazioni endoarteritiche a focolaio del tipo di quelle descritte dal Nissl e dall'Alzheimer ed alterazioni diffuse a carattere degenerativo-infiltrativo qualitativamente e quantitativamente analoghe a quelle lievi osservate nel suddetto secondo gruppo di casi di paralisi stazionaria esistenti nella letteratura.

Per tutti questi motivi possiamo concludere che il gruppo della paralisi stazionaria non rappresenta un gruppo omogeneo nè dal lato clinico nè dal lato anatomo-patologico.

Dal lato clinico la paralisi stazionaria non possiede caratteri tali che ne rendano possibile la differenziazione dalle altre psicosi a lungo decorso dovute ad un processo di endoarterite sifilitica dei piccoli vasi cerebrali.

Dal lato anatomico il mio caso dimostra che accanto ai casi caratterizzati dalla presenza di un processo degenerativo-infiltrativo ed ai casi caratterizzati dalla presenza di un processo di endoarterite dei piccoli vasi, si possono osservare dei casi nei quali si ha la combinazione di due processi istopatologici.

In conclusione a noi sembra che l'eloquenza di questo nostro caso se

venga aggiunta ai motivi esposti nell'esordio del lavoro sia valevole a chiudere la questione aperta dalla Scuola di Nissl. Ormai difatti è risaputo che il quadro della P. P. tipo Byle è un quadro persestante di grande valore per l'orientamento psichiatrico, ma intorno ad esso si dispongono quadri e variazioni di ogni genere nel tipo clinico, anatomico e di decorso. Tanto che molti di essi, qualora la sindrome veramente demenziale o predemenziale faccia difetto, potrebbero arricchire il capitolo delle psicosi luetiche.

Tale è il pensiero della Scuola Neuropsichiatrica di Roma.

RIASSUNTO.

L'A. dallo studio di un caso offre il quadro clinico della P. P. a forma stazionaria e il quadro istopatologico di una endoarterite dei piccoli vasi associata a lesioni infiltrative di lievissima entità, trae la conclusione che non è possibile tracciare, sia dal lato clinico che anatomico, una netta distinzione tra paralisi progressiva a forma stazionaria ed endoarterite sifilitica dei piccoli vasi. La moltiformità dei quadri offerti dalla P. P. è oggi del resto un fatto ben noto, e l'A. col suo lavoro ha inteso così di chiudere definitivamente il dibattito aperto dalla scuola di Nissl.

BIBLIOGRAFIA.

Alzheimer-Schulze. Zeitscrift f. Die ges. Neur. u. Psych. Referate, vol. V, 1912.

Alzheimer. Nissl's histologische Arbeiten, vol. I, 1904.

Bonfiglio. *Circa le alterazioni della corteccia cerebrale conseguenti ad intossicazione sperimentale da carbonato di piombo. (Encefalite produttiva).* Nissl's Histologische Arbeiten, vol. III, f. 2, 1909.

Id. *Circa l'importanza diagnostica del « Quadro umorale » della paralisi progressiva.* Note e riviste di psichiatria, vol. XVII, n. 2, 1929.

Charpentier e Barté. *Trois cas de paralysie générale de longue durée.* L'Encéphale, 1 (6), 1911.

Gaupp. Zentralblatt f. Nervenheilkunde und Psychiatrie, vol. XXX, pag. 696, 1907.

Gruhle-Ranke. Nissl's Beiträge z. Frage, n. d. dez., vol. I, fasc. I, 1913.

Jakob. *Ueber die Endarteritis syphilitica der kleinene Hirnrindengefässe.* Zeitschrift. f. die ges. Neurologie und Psychiatrie, vol. 54, pag. 30, 1920.

Id *Zur klinik und patologische Anatomie der stationären Paralyse.* Ibid., vol. 54, pag. 117, 1920.

Nissl. Neurol. Zentralblatt, vol. 23, pag. 42, 1930.

Puillet. *Trois cas des paralysie générale de longue durée.* Bull. de la Société. Clin. de Méd. mentale, 7, 143, 1914.

Rieti. *Contributo alla conoscenza delle allucinosi sifilitiche.* Note e riviste di Psichiatria, vol. 17, n. 2, 1929.

Lhermitte. *Les paralysies générales prolongées.* L'Encéphale, 16, n. 1, 1921.

Schmidt-Kraepelin. *Beitrag zur Klinik der Paralyse mit langsamem Verlauf.* Zeitschr. f. die ges. Neur. u. Psych., vol. 101, pag. 564, 1926.

Id. Id. *Beitrag zur Kenntniss der serologischen und anatomischen Befunde bei paralysen mit longsamem Verlauf.* Ibid., vol. 103, pag. 144, 1926.

Schroeder. *Lues cerebro-spinalis sowieihre Beziehungen zur progressiven Paralyse und Tabes.* Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde, vol. 54, 1915.

Urecchia e Elekes. *La syphilis des petits vaisseaux du cerveau.* L'Encéphale, 1923, pag. 240.

Sante De Sanctis. *Perchè la malarioterapia può guarire la demenza paralitica (tipo Bayle).* Rassegna Clinico-Scientifica, 1931.

Sante De Sanctis. *Demenza paralitica e malarioterapia.* Ibid., 1933.

IV.

Ospedale Policlinico Umberto I di Roma - VIII Padiglione
diretto dal prof. A. Carducci.

Dermatomiosite a focolai necrotico-suppurativa ed osteoperiostite di origine tifosa

per il dott. Carlo Costanzi, aiuto medico.

Il *bacterium typhi* (Eberth-Gaffky) ha azione patogena spontanea solo per la specie umana ed il suo ciclo biologico nasce dall'uomo per terminare nell'uomo stesso, mentre il mondo esterno serve da veicolo. Pur volendo tralasciare le numerose controversie suscitate dalla precisazione della via di entrata del germe del tifo nell'uomo, appare sufficientemente dimostrato dai risultati di ricerche cliniche, batteriologiche e sperimentali che il bacterio del tifo virulento, quando nell'organismo si stabiliscano modificazioni umorali imputabili a fattori individuali o esteriori di tale entità da diminuire le resistenze organiche, può penetrare ed anche moltiplicarsi nel circolo sanguigno determinando in tal modo l'insorgenza della malattia tifosa. La maggior parte degli AA. (Sanarelli, Bezançon, Drigalsky ed altri) ammette che la prima fase della malattia sia costituita dalla bacterioemia tifosa, alla quale seguirebbe la localizzazione del bacterio prevalentemente nel sistema linfatico addominale (intestino, mesentere). Da questi focolai probabilmente il bacterio può giungere di nuovo nel circolo sanguigno, contribuendo così a mantenere la bacterioemia tifosa (Widal). Talvolta poi la bacterioemia iniziale può avere manifestazioni cliniche così lievi da fare apparire come primitiva l'insorgenza di disturbi a carico dell'organo dove secondariamente si è localizzato il bacterio: « forme extra-intestinali della febbre tifoide » (Bezançon e Philibert). Nell'ulteriore decorso della malattia, quando già si è costituito un certo grado di immunità, dimostrata specialmente dalla comparsa di siero-agglutinine nel circolo, il bacterio tende a scomparire dal sangue, mentre continua a soggiornare nei vari apparati danneggiando l'organismo con le sue tossine, tanto che le manifestazioni cliniche proseguono. In ultimo, dopo che i tessuti hanno espletato la reazione distruttiva sul bacterio, subentra la convalescenza, espressione clinica ch'è stata raggiunta l'immunità acquisita. Ed allora, se il grado d'immunità è sufficiente, il bacterio può continuare a vegetare in certi tessuti ed organi (milza, midollo osseo) per lungo tempo senza riprodurre la malattia principale; ma, se l'immunità si indebolisce, il bacterio può penetrare di nuovo nel circolo producendo la ricaduta. D'altra parte non avviene sempre che il bacterio, dopo la convalescenza, resti innocuo negli organi dove soggiorna allo stato di microbismo latente. Anche dopo più mesi può dare origine ad una flogosi sul posto o a

distanza, senza produrre per sè stesso un danno generale all'organismo, all'infuori di quello rappresentato dalla lesione locale. Questa, anzi, grazie all'alto grado di immunità acquisita sia umorale che tissurale, spesso segue una evoluzione torpida e cronica. Ciò costituisce il periodo delle « sequele contagiose » di Achard, appunto perchè, mentre in genere è scongiurato il ritorno offensivo del bacterio nel sangue, persiste invece il pericolo del contagio per l'eliminazione del germe all'esterno dal focolaio dove era localizzato. Di non facile e univoca interpretazione è il meccanismo di produzione delle « sequele contagiose » ricordate, quando si manifestano a distanza di tempo dalla malattia tifosa. Infatti è possibile che il bacterio, vivendo allo stato latente in certi organi (cistifellea, pelvi), per nuova virulentazione, passi nel circolo sanguigno e, dato lo stato immunitario, si localizzi determinando complicazioni a lungo intervallo dalla malattia fondamentale, senza rigenerare la malattia stessa. Achard invece è dell'opinione che il bacterio, localizzatosi negli organi durante il periodo di stato della malattia, vi determini alterazioni ad evoluzione molto lenta, in modo da ritardare la manifestazione delle complicazioni.

Che il bacterio tifico possa da solo, senza intervento di associazioni microbiche, espletare sull'organismo azione piogena, è a sufficienza dimostrato da ricerche sperimentali e cliniche; ma occorre che si combinino condizioni di speciale virulenza del germe e di predisposizione del terreno (Colzi, Mya e Belfanti, Burci, Chantemesse e Widal, Adenot, Orlow, ecc.).

Burci e Mariotti-Bianchi hanno osservato che le suppurazioni da bacterio tifico sono più frequenti nella convalescenza, mentre quelle da piogeni comuni durante il decorso della malattia. Schottmueller dà molta importanza alla predisposizione creata dalle alterazioni dei tessuti, causate dalla malattia principale, per spiegare la azione piogena del bacterio tifico: specialmente gli ematomi nei vari organi, costituendo un terreno alimentare morto, favoriscono lo sviluppo della suppurazione.

Tra le complicazioni cutanee e sottocutanee del tifo, a parte le suppurazioni che si stabiliscono nei punti dove per la pressione del corpo (sacro, calcagni, scapole), si hanno alterazioni necrotiche della pelle (ulceri da decubito), sono da annoverare le suppurazioni localizzate, veri ascessi tifosi, che hanno il loro punto di partenza non da alterazioni cutanee, ma direttamente dal sottocutaneo. Queste suppurazioni sottocutanee possono assumere tre tipi principali: ascessi tuberosi, piccoli ascessi disseminati, grandi ascessi o flemmoni sottocutanei. In molti casi di tali complicazioni è stato dimostrato batteriologicamente che l'agente della suppurazione è il bacillo tifico localizzatosi nei punti dove si è esercitato un traumatismo (Achard).

Così Revilliod ha riferito due osservazioni di suppurazioni tifose consecutive a iniezioni sottocutanee di trementina per provocare l'ascesso di fissazione; Schneider un caso di tifo con due ascessi formatisi per iniezioni di chinino; Achard e Emile-Weil un caso che ebbe suppurazione da bacterio tifico nel punto di un'iniezione di bleu di metilene, praticata all'ottavo giorno di malattia. In tutti questi casi, a meno che non si voglia fare una critica poco serena, supponendo che il bacterio tifico esistente alla superficie cutanea sia stato trasportato profondamente dall'ago da iniezione, bisogna ammettere la localizzazione del bacterio per via ematica a causa del trauma creato dall'iniezione. Ma il caso di Lemaitre e Aubin, nel quale fu riscontrato il

bacterio tifico in un ascesso della palpebra superiore sinistra, simulante una sinusite frontale, si allontana un po' dal comune meccanismo patogenetico già indicato, essendo stata la localizzazione del germe apparentemente spontanea, a meno che anche in questo caso non si voglia invocare l'eventuale esistenza di un micro-trauma passato inosservato. D'altra parte, ammettendo la localizzazione del bacterio tifico nel sottocutaneo per via ematica, appare evidente la importanza del caso di Achard e Emile-Weil, in cui la precocità della suppurazione stabilitasi all'ottavo giorno di malattia, parla nettamente in favore della teoria della bacterioemia tifica iniziale.

Così pure si può affermare, dopo tanti casi riportati dalla letteratura, che le suppurazioni muscolari nel decorso del tifo, provocate dal bacterio tifico stesso, non sono rare. In genere è sul declinare della malattia, dal terzo settenario alla convalescenza, che compaiono i segni della localizzazione muscolare. Secondo Strauss sono attaccati con maggior frequenza i muscoli dell'addome che funzionano anche nel decubito orizzontale per l'espletamento delle funzioni della vita vegetativa (respirazione, defecazione, minzione). Ciò si comprende, sapendo che molti AA., per spiegare il meccanismo di produzione della suppurazione, ammettono che questa si istituisca nei punti dove si sia avuta una precedente emorragia per rottura di fibre muscolari in preda alla degenerazione cerea di Zenker. Anzi a Meyemburg sembra che la parte favorevole dell'emorragia, come terreno nutritivo per il bacterio tifico, debba ammettersi senza discussione, essendo in tali casi il pus colorato quasi regolarmente di sangue! Queste suppurazioni muscolari di origine tifosa nell'evoluzione ulteriore possono andare verso la risoluzione con o senza trasformazione sclerotica, oppure verso la rottura all'esterno dopo ulcerazione della cute. Gruber invece ha reso noto un caso di ascesso dei muscoli dell'addome rottosi nella cavità addominale con produzione di peritonite mortale.

Dal pus delle miositi sopravvenute nel decorso del tifo, talvolta è stato isolato il bacterio tifico allo stato puro, tal'altra associato ai comuni piogeni, altre volte poi non è stato potuto isolare alcun germe. Sabrazès, che ha studiato la miosite tifica dal punto di vista anatomico sia nell'uomo, sia sperimentalmente praticando nei conigli iniezioni intramuscolari di cultura di bacilli sospesi in soluzione fisiologica, riferisce che accanto alle alterazioni degenerative delle fibre muscolari (degenerazione granulo-grassosa e cerea) si riscontrano alterazioni di natura infiammatoria, consistenti in « reazione del perimisio interno e dei vasi », infiltrazione leucocitaria, proliferazione del tessuto connettivo interstiziale, endoarterite e periarterite con degenerazione grassa delle tuniche muscolari.

Riguardo alle complicazioni ossee nel decorso del tifo addominale, voglio ricordare che Quincke e Stühlen, come pure Busch, hanno riscontrato il bacillo tifico nel midollo osseo di soggetti deceduti per la malattia, senza che in vita avessero presentato segni di osteomielite. Inoltre le esperienze di Roger e Josué hanno dimostrato che le tossine bacteriche sono sufficienti a produrre nel midollo osseo fenomeni reattivi tali da manifestarsi con dolori ossei diffusi. Cosicchè, secondo Achard, le tossine o il bacterio tifico sono capaci di produrre nel midollo osseo una serie di alterazioni che vanno dalla semplice irritazione con manifestazioni dolorose (forma ostealgica diffusa o circoscritta) alla localizzazione midollare del bacterio con produzione di eso-

stosi o periostosi transitorie o permanenti (forma plastica regressiva o persistente) o con produzione di una suppurazione (forma suppurativa acuta o subacuta o torpida e fredda). L'osteoperiostite tifica è più comune nell'infanzia e si osserva sopratutto nelle forme gravi e prolungate e nelle forme a ricaduta. Compare più frequentemente in un periodo tardivo della malattia: in genere nella convalescenza. Qualche volta può svilupparsi molto tempo dopo la convalescenza. Secondo Achard il bacterio si localizza nel midollo osseo fin dal periodo di stato della malattia, ma vi determina processi ad evoluzione lenta, per cui le manifestazioni cliniche vengono in ritardo. Così è da molti AA. citato il caso riferito da Sultan, il quale riscontrò il bacterio tifico nel pus di un'osteomielite della clavicola iniziatasi sei anni prima, durante la convalescenza del tifo. Non sempre però il pus dei focolai d'osteomielite tifica contiene il bacterio specifico sia allo stato puro, sia associato ai comuni germi piogeni. Si può supporre in tali casi o che il focolaio sia divenuto sterile per morte dei bacteri o che questi si trovino nelle fungosità midollari in numero esiguo e in via di estinzione da non poterli coltivare. È interessante far notare, secondo quanto riferisce Achard, che in alcuni casi la siero-reazione agglutinante può mantenersi positiva ad alto titolo dopo molto tempo dalla malattia principale (anche un anno e più) senza che nel pus dei focolai di osteomielite si riesca a riscontrare il bacterio tifico. Le condizioni che determinano la localizzazione e lo sviluppo del bacterio nel midollo osseo, non sono bene conosciute. Achard in alcuni casi dà importanza allo stato di maggiore attività nutritiva ed alla disposizione particolare dei capillari sanguigni per l'accrescimento dell'osso o per l'ossificazione, mentre altri attribuiscono più importanza ai traumatismi anche lievi che possono produrre un'emorragia preparando un « terreno alimentare morto » (Schottmueller).

Le miositi, affezioni infiammatorie dei muscoli, si possono distinguere secondo Lejars in M. suppurate e M. non suppurate.

Le M. non suppurate si suddividono in:

1) forme a decorso acuto, le quali comprendono:

a) le m. acute primitive;

b) le m. acute secondarie a malattie da infezione (reumatismale, gonococcica, tifica, ecc.);

2) forme a decorso cronico (Thiers).

Le M. suppurate comprendono:

1) forme secondarie ad una ferita esterna infettata o ad un focolaio suppurativo vicino, o ad una setticopiemia;

2) forma primitiva a focolai multipli, descritta da Nicaise e Brunon (1877-1887).

Tra tutte queste varietà di miosite, facciamo un cenno particolare di quella, che per l'estensione delle alterazioni anatomiche dalla cute ai muscoli, può sembrare di avere maggiore attinenza con la forma che noi descriveremo, pur differenziandosene pei caratteri delle lesioni, come metteremo in evidenza in seguito.

Intendiamo accennare alla M. acuta primitiva non suppurata, a focolai multipli, la quale costituisce un'entità morbosa conosciuta in clinica sotto il nome di polimiosite acuta, datole da Wagner (1863). Questa affezione, il cui riscontro è abbastanza raro (Scimone e Antoniazzi), è caratterizzata, du-

rante il periodo di stato, da tre sintomi principali: edema, tumefazione muscolare con rigidità, dolore. Se nel decorso della malattia, come del resto frequentemente avviene, la partecipazione della cute al processo infiammatorio del muscolo sottostante è abbastanza rilevante da produrre, oltre all'edema riferito, manifestazioni eruttive (esantema roseolico od eresipeloide, orticaria, porpora, eritema nodosiforme, ecc.) allora la polimiosite viene designata con il nome di « dermatomiosite », creato da Unverricht (1891). Talvolta ai segni ordinari della polimiosite, per estensione del processo flogistico, si aggiungono quelli di una polinevrite acuta: queste forme vengono chiamate con l'appellativo di « neuro-miositi », studiate da Adler e Hoffmann (1894). L'etiologia della polimiosite acuta primitiva o dermatomiosite, pur essendo attribuita a causa infettiva, non è bene precisata nella sua natura specifica, essendo stati riscontrati più germi responsabili, volta per volta, dell'infezione (streptococco, micrococco, stafilococco, ecc.). In tutti i casi, però, lo studio anatomo-istologico dei muscoli malati ha dimostrato accanto alle alterazioni degenerativo-flogistiche, modificazioni evidenti del sistema reticolo-istiocitario locale (Scimone e Antoniazzi), senza giungere alla entità di lesioni necrotico-suppurative.

Non è da credere però che si abbia sempre l'eventualità da riscontrare forme che per i loro caratteri anatomo-clinici possano identificarsi con quelle riferite nella classificazione di Lejars. Così in un caso che è capitato alla nostra osservazione, le lesioni dermato-miositiche non sono state a tipo diffuso, ma a focolai circoscritti, e d'altra parte le alterazioni anatomiche hanno assunto il carattere delle necrosi con scarsa suppurazione. Per questi reperti anatomici e per il decorso clinico, non potendosi inquadrare il caso nostro nelle forme di miositi non suppurate nè in quelle di miositi suppurate, abbiamo creduto utile di farne uno studio completo anatomo-clinico per riferirne i dati relativi, avvalorati da esami istologici.

Anamnesi. — Maria D'A., di anni 55, casalinga, da Roma. Entra in Ospedale Policlinico il 26 maggio 1931. La malattia attuale s'è iniziata verso i primi giorni del mese di aprile, epoca in cui la paziente fu colpita verso le ore 4 pomeridiane da brivido, con elevazione della temperatura a 39°, intensa cefalea, e nausea, per cui si dovette porre a letto senza poterlo più abbandonare. Nei giorni precedenti la donna avvertiva senso indefinibile di malessere, facile stanchezza, mancanza di appetito e cefalea. Dall'inzio della malattia la temperatura si è mantenuta a tipo continuo leggermente remittente al mattino, raggiungendo talvolta anche 40°,5 alla sera. La cefalea si è conservata per qualche settimana molto intensa. Ha avuto epistassi nei primi giorni di malattia. Ha sofferto sempre di inappetenza, con lingua patinosa, fauci aride, nausea e talvolta vomito liquido verdastro. L'alvo diarroico all'inizio, in seguito è divenuto stittico, tanto da dover ricorrere quotidianamente al clisma evacuativo. La minzione è stata frequentemente accompagnata da bruciore vescicale durante la eliminazione delle ultime urine. Non ha mai avuto tosse. A domicilio è stata assistita da un medico che ha formulato la diagnosi di probabile tifo addominale. Riferisce l'inferma che il sanitario, dopo alcuni giorni di malattia, ha notato qualche macchia rossastra, piccola, sulla cute dell'addome. Non è stato mai praticato l'esame di sangue a casa. Il decorso della malattia ha seguito un ritmo abbastanza regolare per circa un mese, quando ai primi di maggio la p. una sera ha avvertito intenso dolore sul quadrante inferiore sin. dell'addome accompagnato da elevazione a 40° della temperatura, che già da alcuni giorni era andata discendendo. Il dolore era più accentuato durante gli spostamenti del corpo, specialmente nel respirare a lungo, nel tossire e nello starnutire. A livello del punto doloroso si è andata formando sulla parete addominale una tumefazione di colorito rossastro che in seguito si è rotta dando esito a frustoli di tessuto necrotico e a materiale purulento sino

ad acquistare i caratteri dell'attuale ulcerazione. Verso la metà di maggio, dopo un mese e mezzo di malattia, la paziente ha cominciato ad avvertire di nuovo cefalea, localizzata specialmente alla metà destra del cranio con dolenzia dei capelli al sollevamento, mentre notava la formazione di una piccola prominenza dolorosa a livello della reg. parietale destra, che è andata aumentando leggermente di volume. Da quando sono insorte queste complicazioni, la temperatura ascellare ha assunto un carattere intermittente, raggiungendo come massimo di elevazione serale i 38°,5. Per il persistere della febbre e i disturbi riferiti ha chiesto ricovero in Ospedale. Ha sofferto dei comuni esantemi nell'infanzia; null'altro pel resto della vita. La mestruazione si è iniziata a 11 anni con flusso regolare per ritmo, quantità e qualità. Ha sposato a 17 anni un uomo sano, morto per trauma all'età di 56 anni. Ha avuto 11 gravidanze a termine: sette figli sono sani, gli altri 4 sono morti in età tenera per malattie esantematiche ed intestinali. Non ha avuto aborti. È entrata in menopausa all'età di 48 anni, senza disturbi rilevanti. Ha condotto vita molto faticosa. È stata moderata nel bere, meno nel mangiare. Il padre è morto a 72 anni per malattia non precisabile. La madre è morta a 56 anni di carcinoma epatico (?). Il nonno materno e una zia materna, per quel che riferisce la paziente, sono morti pure per carcinoma epatico. Una sorella della paziente è morta di malattia di cuore; le altre godono buona salute.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali abbastanza buone. Stato di nutrizione discreto. Costituzione corporea robusta. Tipo morfologico macro-splancnico. Decubito indifferente; sensorio integro. Polsi 74, respiri 18, temperatura 37°,8. La cute è di colorito roseo pallido. In corrispondenza del quadrante inferiore sinistro dell'addome, a due dita all'esterno della linea mediana e al disopra del pube, si osserva una lesione di continuo di forma rotondeggiante, del diametro di circa cm. 2,5, abbastanza profonda, con margini poco rilevati dal livello della cute circostante, non scollati, discendenti quasi a picco sul fondo, il quale è abbastanza liscio, di colorito roseo. scarsamente secernente, con poche zone di materiale necrotico grigiastro. Alla palpazione tanto i margini come il fondo della lesione sono dolenti, non induriti, non sanguinanti. Le mucose sono rosee. I denti in parte mancano, in parte sono cariati. La lingua è ricoperta da spessa patina biancastra, umida. Nulla a carico delle tonsille e del faringe. Il sottocutaneo è in discreta quantità, senza edema, nè ectasie venose. I muscoli sono flaccidi. Le linfoghiandole si presentano normali in tutte le stazioni. Lo scheletro ha conformazione e sviluppo regolari. Le articolazioni sono normali. In corrispondenza della regione parietale destra si apprezza una tumefazione rotondeggiante, della grandezza di una noce a superficie liscia, di consistenza duro-elastica, dolente, fissa sul tavolato osseo.

L'esame degli organi toracici non dimostra alcuna alterazione degna di nota. L'addome è aumentato di volume, di forma piuttosto globosa, con pareti bene trattabili, senza tumefazioni abnormi nè versamento peritoneale. Il fegato si delimita superiormente al V spazio intercostale sull'emiclaveare destra, in basso non si riesce a palpare. La milza si delimita in alto all'VIII spazio intercostale sull'ascellare media; in basso si palpa il margine a due cm. oltrepassata l'arcata costale: è liscio, di consistenza non aumentata, non dolente. Nulla di notevole si rileva a carico del sistema nervoso e dell'apparato genito-urinario. Per quanto riguarda gli organi di senso, si mette in evidenza una diminuzione dell'intensità uditiva bilateralmente.

Esami speciali. — Esame delle urine: negativo. Pressione arteriosa: Mx. 125, Mn. 90.

Esame emocromocitometrico: globuli rossi 4.100.000; emoglobina 68 %, valore globulare 0,82 %, globuli bianchi 6600; formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 72 %, eosinofili 2 %, linfociti 9 %, monociti 17 %. Cutireazione alla tubercolina: negativa. Reazione di Wassermann sul sangue ripetuta due volte: negativa. Emocultura ripetuta 3 volte su vari terreni: negativa. Sieroagglutinazione di Widal: positiva per tifo dalla diluizione di 1:50 a quella di 1:400; si è mantenuta tale durante tutto il tempo della degenza dell'inferma, ripetuta 5 volte.

Esame otoiatrico: retrazione timpanica a destra: membrana del timpano ispessita a sinistra.

Esame del fondo dell'occhio: normale in 0.0.

Puntura esplorativa in corrispondenza della tumefazione esistente alla regione parietale destra: dà esito a poca quantità di liquido grigiastro, torbido, non vischioso, il cui esame diretto dimostra abbondante detrito amorfo con pochi polinucleati disfatti ed assenza di germi, e la cui cultura su vari terreni risulta sterile.

Esame radiografico del cranio: dimostra un focolaio di osteite rarefacente a carico del parietale destro con formazione di sequestro (fig. 1).

Esame radiografico dell'app. respiratorio: segni di enfisema polmonare.

Decorso clinico. — L'ammalata è stata degente in Ospedale per oltre 10 mesi. La temperatura ascellare per circa sette mesi si è mantenuta sempre a tipo intermittente con elevazioni pomeridiane sino a 38°-39° ed abbassamenti mattutini accompagnati da discreta sudorazione. Lo stato generale si è mantenuto sempre buono. Le funzioni gastro-



Fig. 1. — Osteite del parietale destro.

intestinali e renali sono state normali. Dopo 10 giorni di degenza in Ospedale (al 70° giorno di malattia) si osserva in corrispondenza del quadrante inferiore destro dell'addome, vicino alla linea alba, una zona di cute di colorito rosso-bluastro, del diametro di 2 cm., rilevata dalla cute circostante, con calore aumentato, di consistenza piuttosto dura, dolentissima. Tale formazione, a tipo nodulare, si approfonda nel sottocutaneo che si dimostra ispessito, indurito, ed indolente. Si invia la malata in un reparto di chirurgia dell'ospedale per far praticare l'asportazione della formazione nodosa soprariferita prima dell'ulcerazione, in modo da poterne praticare l'esame istologico che sarà riferito in seguito.

Verso l'80° giorno di malattia, sulla reg. antero-esterna della gamba destra, a livello del suo terzo medio, si osservano due tumefazioni rotondeggianti, ricoperte da cute di colorito rosso-scuro, del volume di una noce, i cui limiti si perdono insensibilmente sulla cute circostante, di consistenza piuttosto dura, assai dolenti, non spostabili sul piano muscolare sottostante. Dopo un paio di giorni si è formata un'altra tumefazione del tipo di quella descritta, sulla regione antero-esterna della gamba sinistra e dopo alcuni giorni un'altra ancora sulla regione interna dell'avambraccio sinistro. Tutte queste lesioni, nei giorni successivi, sono progredite verso un'identica evoluzione

anatomica: la necrosi con scarsa suppurazione. Difatti la cute, in corrispondenza di esse, è andata acquistando un colorito sempre più rosso-violaceo, si è distesa, è divenuta lucente, finchè in grossi tratti è caduta in necrosi e quindi si è eliminata insieme



FIG. 2. — Ulcerazioni della gamba destra.

ad una sostanza purisimile, densa, di colorito grigiastro, con numerosi e grossi cenci necrotici. La cultura di questa sostanza, più volte prelevata prima della necrosi della cute, ha dato sempre esito negativo per ogni germe. In corrispondenza di

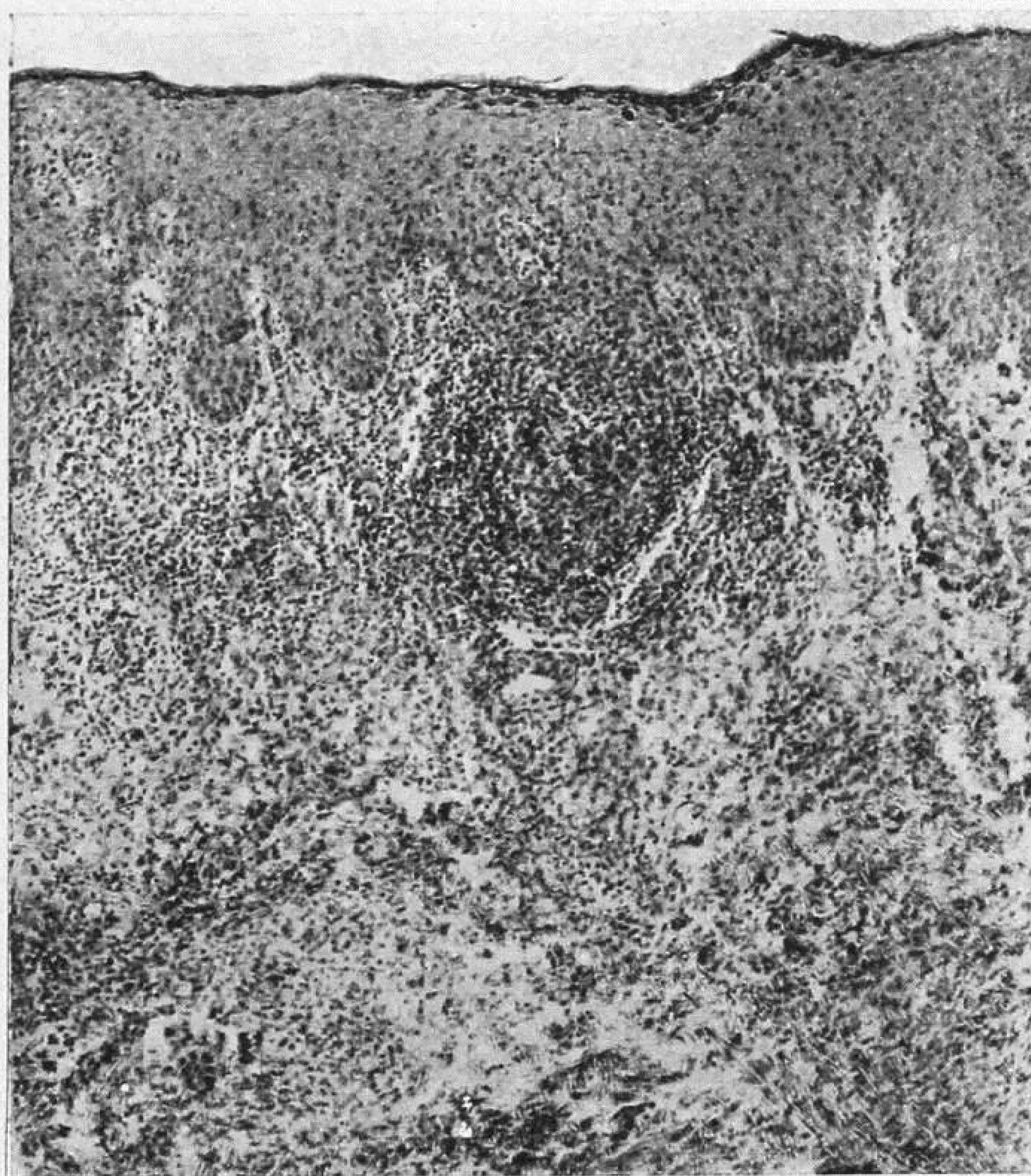


FIG. 3. — Infiltrazione flogistica del derma e dell'ipoderma.

ciascuna delle lesioni riferite, nel volgere di una decina di giorni, si è formata un'ulcerazione di forma rotondeggiante, della grandezza da una moneta di due lire ad uno scudo, profonda fino ad interessare il piano muscolare. I margini dell'ulcerazione si

presentavano sollevati ed infiltrati, discendenti a picco sul fondo, non scollati. Il fondo dell'ulcerazione, di colore rossastro, appariva irregolare, con masse necrotiche di aspetto cencioso e di colorito grigio sporco. Tali ulcerazioni, nella loro ulteriore evoluzione,

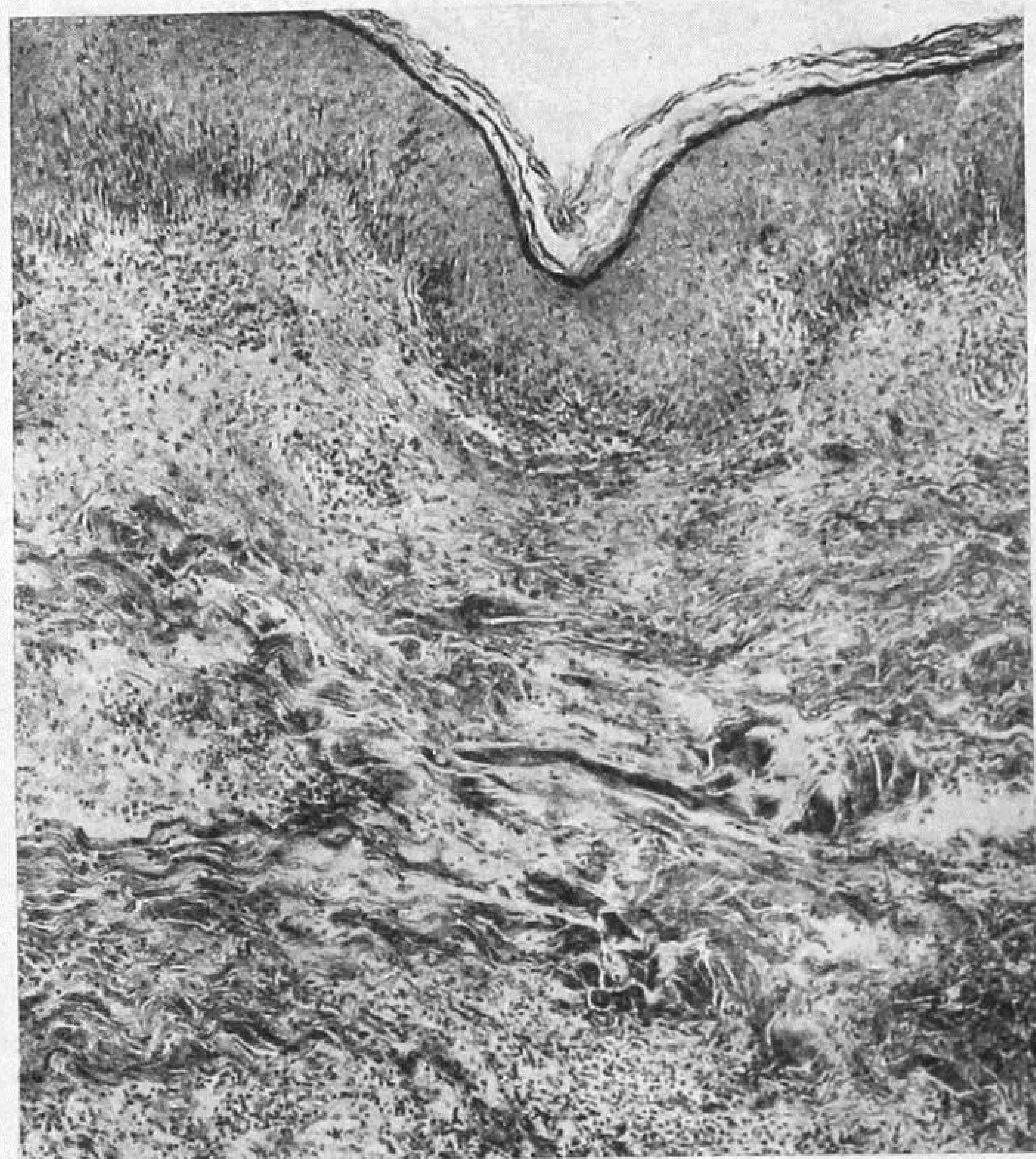


Fig. 4. — Fibre muscolari striate infiltrate e frammentate.

hanno seguito un decorso assai lento, impiegando diverse settiane (6-8) per la guarigione. Il fondo delle ulcerazioni si ricopriva di grossi bottoni di granulazioni di colo-

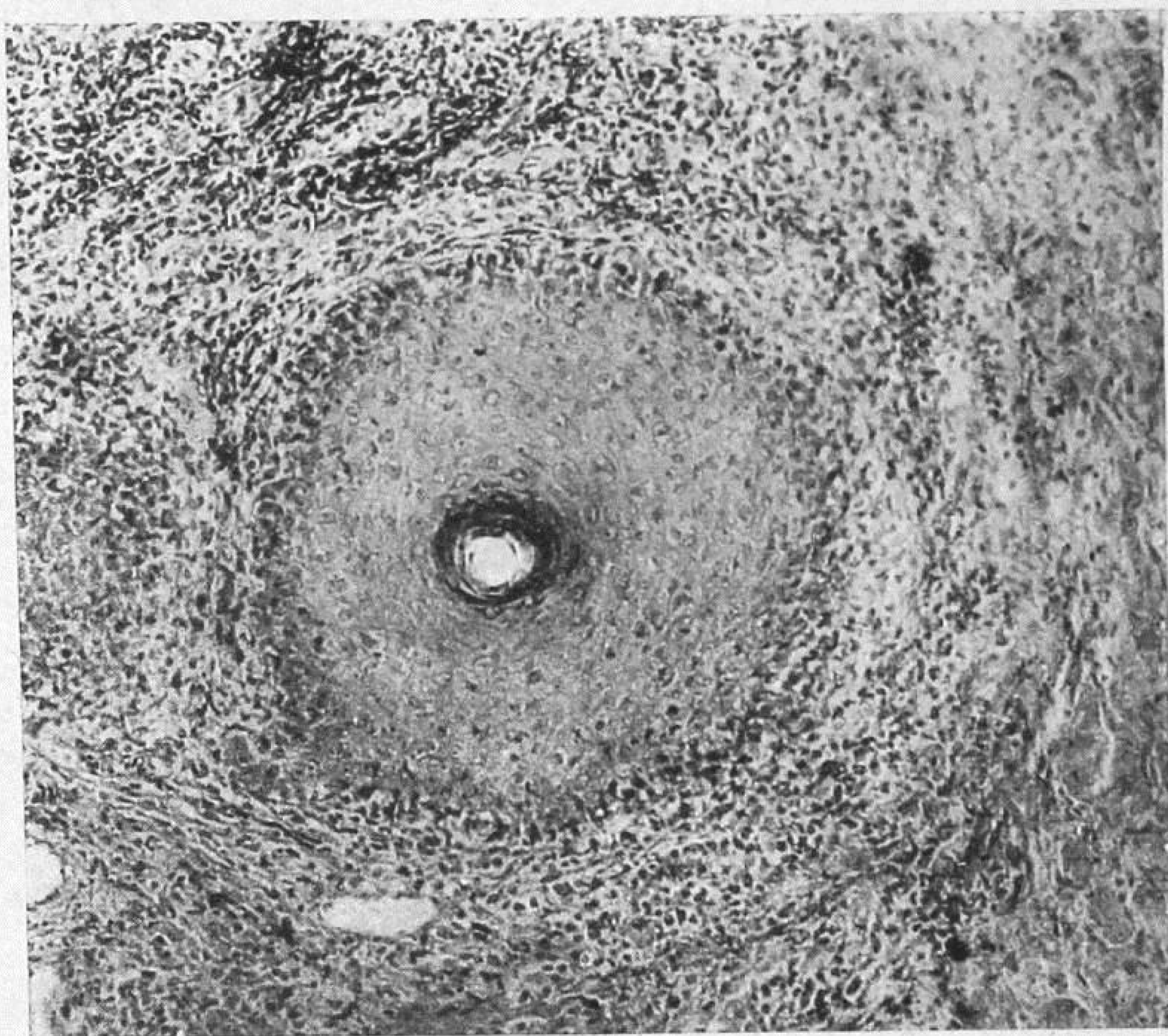


Fig. 5. — Infiltrazione cellulare dei vasi sanguigni.

rito roseo-pallido, flaccide, che andavano parzialmente in necrosi (vedi fig. 2) e quindi si eliminavano come cenci di colorito grigiastro insieme a sostanza purisimile. Così lentamente il fondo si è andato ricolmando e detergendo, finchè si è ottenuta la epidermizzazione della lesione di continuo, residuandone una cicatrice liscia, avvallata, non

pigmentata. Avvenuta la guarigione delle lesioni riferite in tempi successivi, l'inferma è stata dimessa dall'ospedale, dopo un sufficiente periodo di convalescenza, abbastanza ristabilita di salute.

Terapia. — Una diecina di giorni dopo l'ingresso della pazietne in ospedale, nonostante che i dati anamnestici ed i risultati del laboratorio fossero negativi per la lues, è stata praticata una cura mercuriale e salvarsanica, senza che alcuna influenza evidente si sia potuta osservare nel decorso delle ulcerazioni. Lo stesso si può dire con l'uso per via parenterale di preparati colloidali somministrati in sufficiente quantità. Localmente, sulle lesioni, sono state fatte applicazioni caldo-umide con soluzione fisiologica.

Esame istologico del pezzo biopsico. — La lettura dei preparati, fatta sotto la direzione del compianto maestro prof. A. Dionisi, ha dimostrato infiltrati multipli,, di tipo flogistico, perivasali e periglandolari (glandole sudoripare) estesi alle papille dermiche, al sottocutaneo ed anche alla muscolatura (v. fig. 3). Le fibre muscolari striate presentavano moltiplicazione dei nuclei e spesso necrosi e frammentazione. Era assai evidente in alcuni punti la interruzione delle fibre muscolari (vedi fig. 4). I vasi sono stati notevolmente coinvolti nel processo infiammatorio (vedi fig. 5) e in alcuni tratti l'infiltrazione si è propagata fino al connettivo sottoendoteliale. Sulla base di tali reperti, è stata fatta la deduzione anatomo-istologica di « dermatomiosite ».

Nella discussione del caso clinico riferito, la prima questione che ci si presenta è se l'ammalata sia stata in realtà affetta da infezione tifosa. È vero che l'emocultura più volte ripetuta è risultata sempre negativa, ma essendo stati fatti i prelevamenti del sangue in una fase molto avanzata della malattia, la negatività dell'esame di laboratorio non può avere valore. D'altra parte la siero-agglutinazione di Widal positiva a titolo alto per tutto il periodo di degenza dell'inferma nell'ospedale, quando questa in passato non aveva mai sofferto di tifo addominale, nè aveva mai fatto la vaccino-profilassi antitifica, parla nettamente in favore della esistenza di un'infezione tifosa. Ciò concorda col fatto concreto che il periodo di malattia dall'inferma trascorso a domicilio, per il decorso della temperatura e per il riscontro di qualche macchia rossastra sul corpo, deve con ogni probabilità identificarsi col decorso clinico dell'infezione tifosa, benchè questa non sia stata batteriologicamente accertata. Inoltre la mancanza di leucocitosi nel sangue, durante l'evoluzione delle lesioni che la malata ha presentato nella degenza in Ospedale, è un altro dato favorevole, essendo noto che nelle complicazioni del tifo addominale non di rado manca l'aumento dei leucociti nel sangue per assenza di reazione midollare in seguito alla mielo-tossicosi tifosa (Francke). La presenza di eosinofili nel sangue parla per la fase avanzata della malattia. Cosicchè possiamo concludere ammettendo l'esistenza dell'infezione tifosa nella nostra malata. Resta però da stabilire il rapporto tra le lesioni manifestatesi nella malata in Ospedale e la malattia principale (tifo addominale): ossia se quelle lesioni siano da ascrivere al gruppo delle complicazioni del tifo, o siano manifestazioni cliniche di altra malattia insorte nel decorso del tifo stesso. Non intendiamo fermarci sul quesito diagnostico della lesione riscontrata a livello della regione parietale destra, la quale non ha presentato alcun carattere particolare di differenziazione dalla comune osteoperiostite, complicazione ben conosciuta nel tifo addominale. Invece assai diverso è stato il quesito diagnostico per le lesioni manifestatesi a carico della parete addominale e delle parti molli degli arti. Il pensiero più ovvio di lesioni luetiche gommose non ha trovato sufficienti dati di appoggio non solo nell'anamnesi e nelle prove di laboratorio, ma neppure nell'evoluzione anatomo-clinica delle le-

sioni. Infatti le lesioni presentate dalla nostra malata, pur potendosi confondere con le gomme profonde o sottocutanee, se ne distinguevano: *a*) prima dell'ulcerazione per la forte dolorabilità, per la mancanza di consistenza pseudo-fluttuante, per il contenuto di sostanza necrotica anzichè vischiosa e filante, e per la caduta in necrosi quasi massiva della cute; *b*) dopo l'ulcerazione per l'assenza di margini rosso-bluastri, policiclici e sottominati; *c*) dopo la guarigione, per la mancanza di pigmentazione alla parte periferica della cicatrice. A tutto ciò si aggiunge con grande importanza la negatività del reperto istologico per formazioni granulomatose specifiche e finalmente l'inefficacia della cura antiluetica.

L'ipotesi di una micosi del derma e dell'ipoderma si poteva escludere perchè: 1) la actinomicosi allo stato nodulare dà infiltrati a piastroni od a cordoni, e allo stato ulcerativo dimostra nel pus i caratteristici granuli giallastri parassitari; 2) la sporotricosi allo stato nodulare si presenta in formazioni molteplici, indolenti, le quali poi si rammolliscono ed aprono con fuoriuscita di pus vischioso, dando luogo a formazioni ulcerose con margini rosso-violacei e pigmentati in bruno, scollati. L'esclusione di una micosi cutanea è stata confermata dal giudizio gentilmente espresso dal dermatologo prof. Bosellini. Cosicchè ammessa l'esistenza dell'infezione tifosa nella nostra malata ed esclusa la possibilità di altre ipotesi diagnostiche, non rimane che riallacciare alla malattia principale le lesioni ulcerose, quali complicazioni del tifo. Si potrebbe porre qualche riserva per il fatto che il bacterio tifico non è stato mai isolato dalla sostanza necrotico-purulenta prelevata più volte a livello delle lesioni; ma è ben nota la difficoltà del suo riscontro nel pus delle complicazioni suppurative del tifo. Quindi nel nostro caso, come in altri, il valore della specificità delle lesioni è dato dall'alto titolo della siero-agglutinazione, anche a distanza di un anno dalla malattia principale (Achard).

L'esame istologico del pezzo biopsico, se non ci ha potuto dimostrare altro che i caratteri di una flogosi comune subacuta, risultato d'altra parte di grande importanza per l'esclusione di alcune determinate lesioni specifiche, ci è servito a precisare l'entità delle alterazioni e la loro particolare sede anatomica.

Così la notevole partecipazione dei vasi sanguigni al processo infiammatorio, reperto che concorda coi risultati delle esperienze di Sabrazès, può renderci ragione sia della evoluzione verso la necrosi delle lesioni presentate dalla nostra malata, sia del decorso lento verso la guarigione. Inoltre le alterazioni evidenti riscontrate a carico del derma e delle fibre muscolari striate, giustificano pienamente il giudizio diagnostico di dermatomiosite tifosa. Nel nostro caso, l'affezione non può ricollegarsi con alcune delle varie forme di miosite descritte in precedenza da vari AA. durante il decorso del tifo, perchè le lesioni anatomiche riscontrate sono state così intense da oltrepassare il grado della semplice flogosi per giungere ad alterazioni di natura necrotica. D'altra parte benchè le alterazioni abbiano invaso contemporaneamente il derma, l'ipoderma ed i muscoli, il nostro caso si distacca molto dalla forma di dermatomiosite di Unverricht (o polimiosite), perchè in questa le lesioni non evolvono mai verso la necrosi o la suppurazione, e non sono in genere a focolaio. Al più le lesioni da noi riferite, si potrebbero accostare alla miosite suppurata a focolai multipli, descritta da Nicaise e Bru-

non, ma se ne differenziano perchè questa è una forma di etiologia varia (stafilococco, streptococco), essenzialmente suppurativa, senza tendenza alla limitazione, che decorre con gravi fenomeni generali a tipo setticemico, ed il derma presenta alterazioni stabilitesi solo in via secondaria, mentre nel nostro caso le alterazioni sono state di tipo dermato-miositico, invadendo globalmente tutti i tessuti dalla cute ai muscoli.

In conclusione, il caso riferito, che non ha simili, per quanto ci consta, nella letteratura, costituisce: 1) una entità anatomica non comune per la qualità delle lesioni presentate; 2) una varietà clinica non ricordata sino ad ora tra le complicazioni del tifo addominale.

RIASSUNTO

L'A., dopo aver fatto una rivista sintetica delle complicazioni cutanee, sottocutanee, muscolari ed ossee del tifo addominale e sul loro modo di produzione, riferisce un caso di dermatomiosite illustrato da reperto istologico, nel quale le lesioni a focolai circoscritti, verificatesi nel decorso del tifo addominale, hanno assunto l'evoluzione anatomica verso la necrosi con scarsa suppurazione.

RIVISTE ANALITICO-CRITICHE

Chinetociti.

Un nuovo elemento del sangue.

(Nota preliminare).

Hyman I. Goldstein - Camden (New Jersey).

Da quando l'olandese Antonio Van Leeuwenhoek (1632-1723), di Delft, per primo descrisse gli spermatozoi e diede il primo ragguaglio completo dei corpuscoli rossi del sangue (1674), Swammerdam (1637-1680) di Amsterdam vide per primo (1658) i corpuscoli del sangue di pidocchio e di rana e li considerò come « corpi a forma di uova », e Malpighi (1628-1694), il fondatore dell'istologia, descrisse i corpuscoli rossi del sangue, nel 1665, come « globuli grassi che somigliano ad un rosario di corallo rosso », che egli aveva visto per primo nei vasi mesenterici, molti e importanti progressi si sono fatti nello studio del sangue e dei suoi componenti e delle sue variazioni normali e patologiche.

D'interesse storico nel progresso dell'ematologia come branca speciale della medicina possono essere considerati i contributi di Kircher (1673), Muys, Della Torre, von Stahl, Boerhaeve, von Haller, Hunter, Hewson, Prevost, von Gruithinsen, Eduard (1821), Nasse (1835), Andral (1843), Virchow 1821-1902) lo scopritore della leucocitosi, Hodgkin e Lister (1827), Burkhart (1828), Koimer (1834), Döllinger, Rudolphi (1771-1832), Burdach, Magendie, Schultez, Wagner, Gerlach (1849), Kölliker, Pappenheim, Rindfleish, Ehrlich (1898) che classificò i leucociti, Hayem, Metchnikoff, che descrisse la fago-

citosi nei leucociti nel 1884; Reitter, Biermer, Naegeli, Grawitz, Türk, Schilling, Morawitz e altri troppo numerosi per essere elencati.

Malpighi, ricordato più su, considerava i corpuscoli del sangue come « globuli grassi »: « Sanguis in arteriis minimis parum rubescit et mixtos habet globulos quasi subluteos, in quibus non vidi motum rotationis » (Opera posthuma, pag. 92, 1665).

Durante gli ultimi sessantacinque anni numerosi ricercatori hanno pubblicato, in tempi diversi, note su corpi « mobili » e « non mobili », corpuscoli, elementi, piastrine, parassiti, pseudospirochete, corpi grassi, parosomi, strutture a forma di verme, emoconi e vari prodotti di disintegrazione artificiale.

Nel 1925 Edelmann, di Vienna, pubblicò uno studio sugli stati subfebbrili osservati frequentemente in persone sofferenti di grave anemia e debolezza, che erano incapaci di lavorare. Le ricerche cliniche in questi casi di anemia infettiva cronica erano negative. La milza non era palpabile. C'era elevazione pomeridiana della temperatura. L'esame ematologico rivelava uno scarso contenuto di emoglobina, una diminuzione dei globuli rossi, una leucopenia, e un aumento di volume dei mononucleati. In queste circostanze Edelmann pensò ad un agente specifico provocatore come causa della malattia. Due di questi malati morirono di diatesi emorragica. La presenza di eosinofilia in due casi indusse Edelmann a pensare a parassiti del sangue. Si trovò che parassiti erano effettivamente presenti nel sangue. Il loro plasma era azzurro, la cromatina rossa. Tutte le caratteristiche morfologiche erano per il *parasoma*, come era stato osservato nelle febbri della costa Africana e del Texas. Sebbene fin da principio l'Edelmann considerasse i suoi reperti con molta riserva, egli non riuscì tuttavia a convincersi che si trattasse di protozoi. Egli non potè stabilire con assoluta certezza se questi protozoi fossero la causa del quadro clinico descritto.

Nella *Wiener Klin. Wochensch.* (9 gennaio 1931) Edelmann descrisse il suo metodo di esame a fresco di una goccia di sangue e riferì la scoperta di un microorganismo in un caso di leucemia mieloblastica acuta, che egli ritenne potesse essere il fattore etiologico di questa malattia e concluse che se, in casi simili, questo microorganismo si fosse trovato ripetutamente, allora ci saremmo avvicinati molto all'etiologia della leucemia mieloblastica.

Nella *Wiener Klin. Wochensch.* del 19 giugno 1931 (44, 795), Edelmann descrive un « elemento del sangue fin'ora ignoto ». Egli crede di aver scoperto un ignoto quarto elemento del sangue, essendo gli altri tre gli eritrociti, i leucociti e i trombociti. Egli credeva che questi « elementi mobili » fossero geneticamente indipendenti dagli emoconi (Muller, 1896) o corpi grassi e non influenzati dall'alimentazione. Egli propose per questo quarto elemento il nome di « *chinetociti* ». Egli credeva che essi avessero un'importante parte nel processo di coagulazione del sangue nel soggetto normale e specialmente nel malato.

In un caso di una giovane donna sofferente di porpora trombopenica, che io studiai a Vienna con Edelmann, questi chinetociti erano molto aumentati in numero mentre i trombociti erano nettamente diminuiti. L'ammalata soffriva di emorragie e aveva una grave anemia secondaria.

Però molto lavoro e ulteriore studio si deve dedicare a questo « nuovo elemento » prima di poterlo ammettere come sicuramente dimostrato.

Pelczar e Koloszinski (*Wiener Klin. Wochensch.*, 44, 1114, 28 agosto 1931) credevano che questi chinetociti fossero microtrombociti mobili e non un nuovo elemento del sangue, ma piuttosto una nuova forma di piastrine o una forma di decomposizione di piastrine-giganti, che, in virtù delle loro piccole dimensioni e della loro carica elettrica, sono capaci di assumere movimenti vitali Browniani. Edelmann però (nello stesso numero di quella rivista) sostiene che quest'affermazione non ha base. Le differenze tra piastrine e chinetociti, secondo Edelmann, sono così evidenti negli aspetti morfologico, biologico e tintoriale, che questo è fuor di discussione. « La motilità è la principale caratteristica delle formazioni da me descritte. I chinetociti si muovono in tutte le direzioni, ruotano attorno al loro asse longitudinale e spesso si muovono trasversalmente attraverso il campo visivo mentre li si osserva. I loro movimenti sono perciò attivi e non corrispondono ai movimenti Browniani molecolari ». Edelmann, come pure Pelczar e Koloszinski, non si curarono di molti lavori precedenti su « corpi mobili e non mobili » e « pseudospirochete » e trombociti « ameboidi » ecc. riportati e descritti da van Niessen (1895), H. Deetjen (1901, 1909), Beale (1864), Preyer (1864), M. Schultze (1865), Sewaslhew (1892), Siegel (1905), Arnold, Ebe (1907), Porter (1907 e 1913), Balfour (1911), Seidelin (1912), Eberson (1920), Thoinot e Calmette (1892), Chambers (1913), E. W. Schultz (marzo 1923), Gaule, T. Frank (1915), Zeller (1923), Determann (1925), Demnitz (1926), Bodon, Kahane, P. Morawitz (1926), Crawley, Grawitz, V. Schilling (1926, 1929), Grossberger (1928), Zadek e Burg (1930), Rindfleisch (1863), Meesen, Jungmann, Wlassow, Love, Naegli, Buchanan (1909), Mackay (1931), W. Jones (1846), Schmans e Albrecht (1895), Breeze (Tangeri) e Foran (Nigeria), Engel (1893), W. Kruse, F. v. Nottchafft (1897), Hayem, Dietrich, Werner, Bechhold, Oelze e altri.

H. F. Müller (1896) descrisse un elemento formato del sangue non conosciuto precedentemente (*Centralbl. für allgem. Pathol. und pathol. Anat.*, 7, 529, 539, 1896). Egli trovò un gran numero di questi piccoli granuli grassi accidentalmente in uno striscio di sangue di un malato sofferente di morbo di Addison. Superficialmente questi elementi somigliano a microorganismi. A volte egli li trovò visibili solo a forte ingrandimento. Il loro numero è variabile. A volte sono così numerosi da trovarsi in ogni campo. A volte una ricerca prolungata si deve fare per trovarli. Si trovano in tutti gli strisci di sangue di individui sani, specialmente dopo un pasto grasso. Si trovano anche in malati di anemia e di altre malattie. Sono senza colore, non oltrepassano un micron di diametro, sono trasparenti o quasi, sono sempre in movimento molecolare. Alcuni sono piccolissimi, appaiono globulari o ovalari o a bastoncello e a volte hanno doppio contorno. Non sono mobili attivamente. Non sono distrutti dall'acido osmico all'uno per cento. Apparentemente non sono in rapporto colla formazione di fibrina e si trovano abitualmente fuori della rete di fibrina. Müller considerava questi « emoconi » come componenti normali del sangue. Sono meno numerosi a stomaco vuoto e aumentano dopo un pasto pesante. Il significato clinico di questi granuli di Müller e dei chinetociti è da stabilirsi.

Von Limbek (*Grundiss einer klin. Pathol. des Blutes*, 2ª ediz., Jena, 1896, pag. 131) afferma che la libera presenza di grasso (lipemia) e di *glo-*

buli grassi nel sangue di sani e di malati è un fatto frequentemente osservato. Il contenuto in grasso può naturalmente variare entro larghi limiti. Ci sono i più vari stadi fra i globuli isolati, che sono situati nel siero o nel plasma e che si colorano in nero coll'acido osmico, e i globuli grassi che galleggiano sul siero, come ha descritto recentemente Gumprecht, e che danno una opalescenza intensa, fino a nebulosità del siero. Specialmente gli individui ben nutriti, come pure i sani dopo un pasto abbondante, presentano molto spesso la manifestazione di lipemia. Ma anche in individui in condizioni minorate, nella tubercolosi polmonare, nefrite, diabete, dispnea, avvelenamento da ossido di carbonio, e in molte altre condizioni patologiche il grasso si trova nel sangue in quantità aumentata secondo la più vecchia letteratura (dell'era del salasso). Se la lipemia di per sè abbia significato patologico è da domandarsi poichè si trova anche in condizioni fisiologiche.

Kahane ha riferito la presenza di « parassiti-ameboidi » nel tessuto tumorale e nel sangue di malati di cancro. Alcuni dei parassiti descritti da Kahane assomigliano agli elementi osservati da Müller, eccetto che i « corpi » o « parassiti » di Kahane sono attivamente mobili. Kahane (1895) parla anche di speciali elementi cellulari e « leucociti estranei » trovati nel sangue di questi pazienti. Egli conclude che gli sporozoi, come risultato delle loro proprietà biologiche, producono lo stimolo che dà luogo al linfotropismo del neoplasma. Egli crede, nel suo studio sui preparati viventi (e non sui preparati fissati) di poter rivelare un numero di dettagli che sono completamente perduti quando il preparato è fissato. Egli pensava che gli « elementi mobili parassitari » da lui trovati nel tessuto carcinomatoso potessero avere importanza biologica ed etiologica nella produzione del cancro.

Gaule (1880) trovò elementi a forma di verme derivati dai globuli sanguigni della rana.

Io non discuterò ora i risultati delle osservazioni di Helen Chambers, Frederick Porter, Zeller (1923) e Grossberger (1928).

Nel 1876 Butschli descrisse dei corpi a forma di fagiolo da lui trovati nel sangue di rana.

W. Kruse discute dei « parassiti del sangue » nel *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 120, 541-561, 1890 e 121, 359, 373, 1890. Egli pure studiò il sangue delle rane.

Numerosi altri autori si sono occupati dell'argomento più recentemente, e precisamente: J. Rosenthal (1906), Beer (1907), Chambers (1913), Wberry (1913), Ketron (1914), Kite (1914), V. E. Tumel (1917). Recentissimi sono i lavori di L. W. Diggs, John Auer, Anderson e Moore (1932) e di nuovo Auer (1933).

Gli elementi a forma di verme di Gaule furono trovati mobili liberamente da Kruse. Accanto a queste forme, Kruse trovò anche forme più o meno rotonde di dimensione variabile che avevano movimento ameboide e fu osservato un processo di formazione di spore. Le spore sviluppate erano simili per forma e volume alle più giovani forme di parassiti di Kruse e il tentativo di coltivare questi parassiti su vari terreni rimase vano e Kruse non riuscì a trasportare questi parassiti da un animale all'altro.

Le più piccole forme di parassiti trovati da Kruse variavano fra 2-3 micron di diametro e apparivano nei preparati a fresco come macchie nettamente delimitate, trasparenti nella sostanza gialla del globulo sanguigno;

la loro forma è variabile: essi sono rotondi, o ovali o a forma di biscotto e presentano evaginazioni e invaginazioni; uno studio completo mostra un cambiamento netto di forma mentre il preparato è sotto studio; ci sono passaggi da una forma all'altra; alcune estroflessioni compaiono e altre scompaiono mentre si studiano; a volte è dato di osservare un movimento nei globuli di sangue; questi movimenti ameboidi sono stati osservati alle temperature normali ma appaiono più pronunziati quando il preparato è riscaldato. Kruse trovò che non solo queste forme che hanno estroflessioni mostrano movimenti ma li mostrano anche quelle che non ne hanno e che le condizioni esterne hanno una netta influenza sulla motilità di questi « parassiti ».

I chinetociti di Edelmann si trovano in individui sani e malati. Essi possono variare di volume, di forma, di attività e di numero in alcuni stati patologici. Così, si trovano molto aumentati nella porpora trombopenica: *chinetocitosi* o *chinocitemia*. In parecchi casi di tumore maligno appaiono diminuiti: *chinetocitopenia*. Essi possono in qualche modo partecipare al « Gerinnungs Prozess » o alla coagulazione del sangue forse per azione antitrombinasimile. Ulteriori studi devono essere fatti in questo senso.

Io pubblico questo come rivista preliminare sui « Chinetociti », che sono stati indicati come un quarto elemento del sangue. Forse in un futuro non molto lontano sarà possibile identificare definitivamente e differenziare questi chinetociti da tutti gli altri « corpi » precedentemente descritti e che possono essere confusi con questi elementi. Si dovrebbero fare ricerche sulla reazione culturale, di colorazione, termica e chimica e sulle variazioni di forma, dimensione, numero e motilità nelle discrasie del sangue, nelle diatesi emorragiche, nelle malattie infettive, nelle anemie, leucemie (leucosi), policitemia vera (primaria e secondaria), eritrosi o eritrocitosi, reticoloendoteliosi, tumore maligno, porpora atrombopenica e trombopenica, leucemia aleucemica (mieloide), leucemia istiocitica (monocitica), anemia ipocromica primaria o ipocromemia idiopatica, cloranemia achilica criptogenetica o cloranemia achilica e anemia ipercromica megaloblastica (anemia perniciosa primaria), malattia di Goldstein o angiomatosi eredofamiliare con emorragie familiari ricorrenti, emofilia, ittero emolitico, trombosi coronaria, asma, diabete, leucemia mieloblastica, ammalati splenectomizzati, ecc., adulti normali, bambini e lattanti.

Un pasto grasso non modifica i chinetociti come gli emoconi (lipoidi). La loro presenza e la loro attività non sono dovute alle temperature calde nè all'ansa di platino calda (non si adopera l'ansa). Si vedono meglio nello striscio molto sottile, fatto con una piccola goccia di sangue, presa la mattina prima della colazione. Sono piccoli, probabilmente 0,5-1-2 micron di grandezza, e si muovono in tutte le direzioni in mezzo agli eritrociti stazionari immobili, leucociti e trombociti. In condizioni normali, di regola, se ne trovano 1-3 per campo. Sono, forse, 30-40.000 per mmc. di sangue. Questi corpi possono essere facilmente confusi coi « globuli grassi » (emoconi) descritti per la prima volta da H. F. Müller, nel 1896, e che, secondo Neumann, Weltmann, Knadson e Grigg, Gelli e altri, sono composti di grasso. Può essere che fra non molto si possa dimostrare che questi chinetociti sono differenti dagli altri corpi mobili e non mobili precedentemente descritti. È possibile anche che questi chinetociti possano dimostrarsi importanti nelle

trasfusioni di sangue e in certe modificazioni del sangue susseguenti ad esse.

Seidlin, nelia sua relazione sulla febbre gialla, afferma che ha osservato col metodo del campo oscuro « alcuni speciali filamenti » nel sangue di molti casi di febbre gialla e più tardi nel sangue di individui normali. Questi piccoli bastoncelli extracorpuscolari « erano molto mobili, con movimenti ondulanti, distintamente progressivi ». Egli pensava che non avessero niente a che fare cogli eritrociti e che fossero diversi dai corpi descritti da Nuttal e Grahame Smith (1906) e Balfour (1911). Egli era dell'opinione che potessero derivare dalle piastrine. Schultz pensa che Seidlin abbia veduto delle goccette flagellate estroflesse dal globulo rosso.

Gaston (1912) e Eberson (1920) descrissero estroflessioni filamentose dei globuli rossi.

Thoinot e Calmette (1892) credevano di aver scoperto filamenti attivamente mobili, flessibili nel sangue di malati di tifo e di cadaveri. Questi corpi misuravano 10-30 microns di lunghezza e si muovevano rapidamente come serpenti fra i globuli rossi. Essi parlavano anche di piccoli elementi retrattili fra punti intermedi. Essi li consideravano erroneamente come « elementi specifici ». Sewarehew (1892) probabilmente commise lo stesso errore.

Edwin W. Schultz, dell'Università di Standford (*Journ. Lab. and Clin. Med.*, 8, n. 6, pag. 375, marzo 1923) fa una rivista della letteratura sulle « pseudospirochete » e « pseudoparassiti » e altri vari corpi mobili del sangue umano, dal 1863 al 1922. Egli comincia il suo articolo affermando che « i ricercatori sono stati spesso ingannati da pseudoparassiti. Una grande varietà di artefatti, di origine endogena ed esogena, sono stati descritti come parassiti di una specie o di un'altra. Un pseudoparassita di particolare interesse, per il suo contegno particolarmente movimentato, è il corpo spirochetosimile che in certe condizioni è estroflesso dal globulo rosso. La sua morfologia e la sua motilità sono tali che l'inesperto lo considererà probabilmente sempre come un nuovo parassita ».

Van Niessen (« Ueber regenerative Vermehrung menschlicher Blutzellen », *Virchow's Arch.*, 141, pag. 252-264, 1895), nel presentare il suo lavoro alla Società Medica di Wiesbaden il 6 marzo 1895, richiamò pure l'attenzione su corpi mobili che egli aveva osservato nel sangue.

Saltykow (*Deutsch. Path. Gesselleschaft*, 1908) parlò di « Russelchen Fuchsinophilen Körperchen ».

Il lavoro di Engel sull'« Origine degli elementi corpuscolati del sangue » apparve nell'*Arch. f. mikr. Anat.* nel 1893.

Bizzozero (1882-1891) fece uno studio accurato delle piastrine e nel 1882 le chiamò con questo nome. I primi osservatori delle piastrine dei mammiferi furono probabilmente Donné, Arnold (1845), Riess, Ranvier, Schultze, Hayem (1878-1879) e Zimmermann (1846-1848). Donné li chiamò globuline. Hayem li chiamò ematoblasti, mentre Dekhuyzen li chiamò trombociti, come sono chiamati ora. Wright (1910) credeva che le piastrine derivassero dai megacariociti del midollo osseo. Come si è detto, microtrombociti mobili (browniani) sono stati descritti da Pelczar e Koloszynski (1931) nei ratti. Deetzen (1901, 1909) studiò molto estesamente le piastrine e le loro variazioni e insistette sui loro « movimenti ameboidi ».

Preyer ha scritto sui « globuli sanguigni ameboidi » nel *Virchow's Arch. Path. Anat.*, Berlin, 1864, XXX, 417. Helen Chambers, del Royal Free Hospi-

tal (*The Lancet*, I, p. 1728, 21 gigno, 1913; II, p. 102, 12 luglio 1913) descrisse « una nuova spirocheta trovata nel sangue umano ». Porter crede che le spirochete di Chambers siano prodotti di disintegrazione di elementi corpuscolati del sangue.

Koch e Kleine nello stesso tempo supposero che i corpi liberi che mostravano pseudopodi erano associati alla piroplasmosi nei cani e nei gatti. Crawley li crede derivati più probabilmente dagli eritrociti che dai leucociti.

In condizioni artificiali i linfociti (Ross e Macalister) e i mielociti (Buchanan) possono essere flagellati.

Krumbhaar (1929) notò la comparsa di corpi rotondi, refrattili, eosinofili, negli eritrociti: compresi nel gruppo dei così detti corpi di Heinz-Ehrlich — « hemoglobinämisches Innenkörper » o « Glasskörper » — e questi si trovavano solo in anemie tossiche gravi prodotte da toluilendiamina, colori di anilina, nitrobenzolo, clorato di potassio, acido pirogallico, come pure avvelenamenti da pirodina (acetilfenilidrazina) e fenilidrazina idroclorica usata nella policitemia vera.

Io accennerò appena, ora, all'articolo di Balfour sugli « Errori e difficoltà negli esami del sangue » (4ª relazione, *Welcome Tropic. Research. Labor.*, Londra, 1911; Vol. A. medical, pagg. 109-125) e i primi lavori di M. Schultze (1865), L. S. Beale (1864) su « Osservazioni sulla natura dei corpuscoli rossi del sangue » negli *Atti della Società di Microscopia*, Londra, XII, n. 5, 37, e v. Nothhafft (1897): « Ueber Kunstproducts aus rothen Blutkorpèben des Menschen » (*Münch. Med. Woch.*, 44, n. 28, pp. 768-770, 13 luglio 1897).

Forse ho tralasciato molti altri contributi alla letteratura sui vari corpi mobili e sugli elementi che, senza dubbio, sono stati presi per nuovi componenti essenziali del sangue o per « parassiti » o « microrganismi » o come agenti etiologici di varie malattie. Atanasio Kircher (1602-1680), di Fulda, è stato probabilmente il primo ad adoperare il microscopio per studiare le cause delle malattie. Nel suo *Scrutinium pestis* (Roma, 1658) egli riferisce dettagliatamente su sette esperimenti sulla natura della putrefazione, mostrando che elementi viventi si sviluppano nella materia che si decompone, e trovò che il sangue di malati di « plague » era pieno di innumerevoli « vermi » visti al microscopio.

Friederich Loeffer (1887) crede che i « vermi » di Kircher fossero cellule di pus e rotoli di globuli rossi.

Türk (1901) e Löwit (1900) studiarono dei casi di leucemia mieloide. Türk considerava le « emamebe di Löwit » come prodotti artificiali e non protozoi causa della leucemia. Türk (1900) conclude: « Come rimane stabilito, l'hemameba magna leucaemiae è e rimane un prodotto artificiale » (p. 395). Anche « l'hemameba leucemiae parva » può essere eliminata come causa della leucemia linfatica.

Si sarebbe giustificati credendo che gli elementi o i corpi simili o identici ai chinetociti di Edelmann sono stati visti e descritti sotto vari nomi da altri ricercatori. Fra quelli da prendere in considerazione ci sono: le « granulazioni » di Hayem, « Tropfeben » di v. Limbeck, « Kornchen » di Schiefferdecker e Kössel, i « parassiti » di Kahane, gli « emoconi » o « Blutstaubchen » di Müller, gli « Elementarkörnchen » di Kölliker, i « Kornchen » di Bizzozzero, « Kugelchen » di Weichelstann, « Fattkornchen » di Schmans e

Albrecht (1895), i « Fili oscillanti e vibratori somiglianti a batteri » di Beale, le « nuove spirochete » di Chambers (1912-1913), che essa vide per prima in casi di m. di Graves e nel sangue normale di individui sani e che Schultz osservò in gran numero nel sangue di malati di tifo. Porter considerava questi « nuovi organismi » come le terminazioni a punta di cellule poichilocitiche nelle anemie, un'estroflessione di corpuscoli con capacità di muoversi attivamente, « Spirillenbefunde » di Heterman nell'anemia perniciosa (1925), « Cytorhyktes Luis » di Siegel, « corpi » di Doehle, « Spirochaeta corynephora » di Neesen, « piastrine mobili » di Deetjen (con evidenti movimenti ameboidi), « prodotti artificiali » di Nothhafft, i « granuli » di Crawley, « emoconi fibrinosi » di Buchanan (1909), che Neumann e altri consideravano come vere particelle di grasso dotate di movimenti browniani, i corpi di Cropper, di Maragliano, Kornchenzellen di Rindfleish (nel sangue della rana, 1863), e altri vari corpi e « particelle » e « organismi » che si dovrebbero prendere in considerazione prima di concludere che i chinetociti di Edelmann sono una scoperta completamente nuova e un elemento del sangue fin'ora ignoto.

RIASSUNTO.

L'A., dopo aver riferito quanto scrisse Edelmann nel 1925 sui « chinetociti », fa una rivista sintetica della letteratura precedente e posteriore a quella data. Particolarmente mette in evidenza che non si tratta di una osservazione nuova, poichè già molto prima di Edelmann numerosissimi studiosi avevano descritto elementi simili a quelli da lui veduti. Dopo aver accennato alle varie interpetrazioni date a questi elementi, l'A. afferma che ancora non si può considerarli in modo sicuro come un quarto nuovo elemento del sangue.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLI — Roma, 1° Febbraio 1934 - XII — Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Di alcuni effetti del salasso sulla costituzione chimica e fisico-chimica del sangue.

Dott. Pietro Steffanutti.

L'indicazione terapeutica del salasso è andata nell'ultimo decennio acquistando sempre maggior favore e larghezza di applicazione nella cura di determinate sindromi d'ordine circolatorio. La riabilitazione scientifica di questa pratica terapeutica, già caduta in discredito dopo l'abuso fattone dagli antichi e considerata non molto tempo addietro come inutile ed anzi dannosa, è conseguenza della ripetuta costatazione dei miglioramenti di decorso che si avevano in ammalati affetti da gravi disturbi di circolo quando, occasionalmente, p. e. in seguito a rinorragia, si avveravano copiose perdite spontanee di sangue. In base a ciò si riprese a provare (Bernard, 5) l'effetto di una sottrazione abbondante e rapida di sangue nel corso di scompensi circolatori, acuti e cronici ed oggi, a conclusione di una ormai larga esperienza clinica è universalmente accetto che l'indicazione del salasso è specifica nel corso di gravi insufficienze cardiache, siano esse primitive, siano secondarie ad ostacoli periferici (come p. e. nella polmonite in periodo precritico) allorchè, essendo falliti i mezzi medicamentosi, si rendono più manifesti i segni dell'insufficienza circolatoria quali la cianosi, l'oliguria, la dispnea, gli edemi; altrettanto indicato, specie come terapia d'urgenza, è il salasso in ammalati renali nel corso di crisi ipertensive, di intenso asma cardiaco o di edema polmonare acuto (Grasso) (20-bis), od allorchè sopravvenga una grave insufficienza miocardica che ancor più compromette l'eliminazione renale, e nell'uremia latente o conclamata.

Nella maggior parte dei casi il salasso anzichè costituire in sè tutta la terapia, non è che un mezzo che ha lo scopo transitorio di far superare al malato una tappa particolarmente pericolosa della sua malattia (Hayem). La già larga esperienza ne ha dettato alcune regole assai precise sul modo di applicazione: la quantità di sangue sottratto dovrà aggirarsi, per la maggior parte dei casi, fra i 600 e 1000 cmc.; la sottrazione non deve essere brusca ma graduale, durando da 15 a 20 minuti; va posto molta attenzione nel praticarla ad ammalati avanzati in età e con arteriosclerosi diffusa, i quali possono mal sopportare andando anche incontro a collasso, una rapida diminuzione del volume di sangue circolante (Vincent et Darquier) (46).

L'effetto clinicamente osservabile del salasso è immediato: i caratteri del polso e del respiro si riaccostano alla norma, diminuisce la cianosi e se vi era edema polmonare acuto si assiste alla rapida scomparsa della trasudazione sierosa intralveolare e della dispnea; il malato si sente meglio, risollevato in forze e più tranquillo. Spesso al salasso si vede succedere un notevole riassorbimento di edemi che avevano talora resistito a precedenti cure medicamentose. Numerose osservazioni sono state sinora eseguite sulla pressione arteriosa e venosa, sulla diuresi, sulle variazioni morfologiche del sangue, sul volume della massa sanguigna circolante, sulla concentrazione proteica del sangue dopo il salasso. Dall'esame della letteratura risulta (Carnot e Rathery) (9-5) che il salasso, nella misura usualmente praticata, salvo eccezioni, non produce abbassamenti stabili e notevoli della pressione arteriosa, essendo la diminuzione della pressione art. del tutto transitoria e brevissima, tale da ritornare ai valori di partenza pochi minuti dopo la fine della sottrazione sanguigna. Laddove si osservò un abbassamento rilevante e duraturo della pressione art. ciò fu dovuto o all'esagerazione della emorragia o alla rapidità con cui è stata prodotta, ciò che in certi casi può causare incidenti del tutto simili ad uno schock, oppure ad una diminuzione della normale tonicità del sistema vasomotorio. Gli è per ciò che si giudica inutile, se pur non anche nocivo, il tentar di abbassare mediante il salasso un'ipertensione stabile che controbilancia compensando un ostacolo duraturo di circolo periferico, quale ad es. si ha nella ipertensione essenziale primitiva: il salasso va quindi riservato alle crisi di ipertensione ed agli accidenti che le accompagnanó, qui potendo la brusca rottura di uno squilibrio vasomotorio riportare le cose alla norma, vale a dire ai valori usuali e stabili.

Al contrario (Villaret) (44) di ciò che succede a carico della pressione arteriosa, il salasso ha un notevole effetto ipotensivo sulla pressione venosa, effetto che tanto più a lungo si mantiene quanto migliori sono le condizioni circolatorie indotte dal salasso stesso. Il differente comportamento dei due sistemi pressori va ricercato nelle differenti ragioni che qui e là sostengono la pressione endovasale: nelle arterie essa è conseguenza diretta della forza contrattile del cuore e del tono delle pareti arteriose; nelle vene non rappresenta che un minimo residuo della pressione arteriosa in presenza di un minimo potere contrattile delle pareti venose: qui ogni aumento di pressione è indice, più che di un aumento tensivo a tergo, di un ostacolo a valle, sia esso un impedimento del piccolo circolo, sia una diminuzione del tono e della forza contrattile del cuore destro; la diminuzione dell'ingombro del circolo polmonare, la ripresa di tonicità del cuore destro, portano con sè immediatamente una diminuzione della pressione venosa, ossia della stasi san-

guigna, nel territorio del circolo generale: è ciò che avviene spesso in seguito a salasso.

Conseguenze del salasso sulla composizione del sangue (Bernard) sono la diminuzione dei globuli rossi, talvolta un leggero aumento dei globuli bianchi, ed una quasi costante diminuzione del tasso proteico, dovuto ad una diluizione del plasma da parte dei liquidi interstiziali richiamati in circolo. Di fronte alle osservazioni cliniche per lo più frammentarie ed incomplete un vasto campo di ricerca è stato esplorato nello studio della emorragia sperimentale sugli animali. Purtroppo per il mancare negli animali in esperimento di quelle condizioni patologiche che costituiscono nel malato l'indicazione della sottrazione di sangue, i dati sperimentali ottenuti non possono in tutto valere a fornire una spiegazione del modo e della causa dell'azione terapeutica del salasso.

Osservazioni sperimentali nell'emorragia sono state portate sulla pressione arteriosa, sulla massa del sangue circolante, sui rapporti fra globuli rossi e plasma, sulle frazioni proteiche del siero, sopra altri componenti chimici del sangue quali il glucosio, la colesterina, il cloruro, il sodio, i fosfati, il potassio, sulla situazione acido-basica, sugli scambi respiratori, ecc. Viale (43) dimostrò che le emorragie non sorpassanti 1/4 della massa totale del sangue circolante, non inducono nei conigli alcuna variazione della pressione arteriosa, e ciò egli spiegò con la contrazione della milza la quale si opporrebbe, anche con l'immissione in circolo di una certa quantità di sangue, alla caduta della pressione. Ad emorragie più forti, succede invece, come si rileva dai lavori di Beard e collaboratori (3) una progressiva caduta della pressione sistolica, fino al limite consentito con la vita dell'animale, caduta che solo in parte può venire compensata dalla immediata trasfusione di soluzioni gommose isotoniche. La massa del sangue circolante, secondo questi autori, subiva in seguito all'emorragia una notevole e progressiva diminuzione nel corso di tutto l'esperimento (della durata di 6 ore e mezza, con sottrazioni intervallate di sangue, fino a concorrenza di un terzo del volume totale del sangue dell'animale): la diminuzione era più a carico della parte corpuscolata che del plasma.

Beard e collaboratori non portarono però la loro attenzione più in là del tempo strettamente necessario all'esperimento, seguendo l'eventuale ripristinarsi della massa sanguigna. A questo proposito secondo Carrier e collaboratori (10) nel volgere di 24 ore dal momento del salasso la massa del sangue circolante non solo riprende il suo volume originario ma anzi lo sorpassa, per un esagerato aumento della frazione plasmatica. Più complete ancora sono le esperienze di Hirota (24) sul ripristino della massa del sangue dopo salasso. Egli trovò, nei conigli, che togliendo dal 10 al 30 % della massa del sangue totale, in 3 tappe, con pause da 1/2 ora fino a 3 ore, la pressione arteriosa dopo la prima e la seconda tappa ritornava alla norma entro 5-10 minuti, al massimo (in accordo con i risultati sperimentati di Viale), a salasso completo il ripristino pressorio era invece incompleto, analogamente ai relativi esperimenti di Beard e coll. Ad un salasso abbondante corrispondeva un aumento del volume del sangue proporzionalmente superiore a quello del sangue rimosso e nel corso di circa 1/2 ora si riformava più della metà della massa sanguigna sottratta (sempre per salassi non superiori al 30 % del volume del s. totale).

La restituzione alla norma del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina avrebbe luogo in circa 18-25 giorni, inizialmente essendo il ripristino della massa sanguigna dovuta al solo aumento della frazione plasmatica. Neumann (29) invece recentemente trovò che subito dopo salasso o profusa emorragia si ha accanto ad una diminuzione del numero delle emazie un aumento del valore globulare, ciò che deporrebbe per uno sforzo da parte dell'organismo di immediata reintegrazione anche della parte corpuscolata del sangue con la immissione in circolo di globuli rossi giovani e ricchi in emoglobina. Nello studio del salasso sull'uomo, fatti analoghi sono stati ultimamente riscontrati da Scotti-Douglas e Gallone (40).

Dalle citate ricerche resta assodato dunque che in breve tempo dopo l'emorragia la massa del sangue circolante non solo si restituisce all'originario volume ma anzi tende a superarlo; che la ricostituzione della massa sanguigna è solo in minima parte conseguente a immissione in circolo di globuli rossi (Viale-Neumann-Scotti e Gallone) mentre la maggior parte è dovuta alla entrata nel torrente ematico di una nuova frazione plasmatica. Oltracciò, solo gravissime emorragie, al di là del 30 % del volume del sangue totale, hanno un effetto ipotensivo duraturo sulla pressione arteriosa, la quale per emorragie fino al 30 % del sangue totale pur abbassandosi momentaneamente, in breve tempo riassume i valori originarii.

Modificazioni profonde avvengono invece dopo l'emorragia nella composizione chimica del sangue e particolarmente del plasma; studi sul comportamento delle sostanze proteiche fatti da Beard-Wilson-Weinstein e Blalock (2) dimostrano una diminuzione del tasso proteico del siero sia a carico della frazione albuminica che della frazione globulinica, con diminuzione però del rapporto albumine: globuline nella prima fase dell'esperimento, aumento dello stesso quoziente alcune ore dopo l'emorragia. Tsuda (42) trovò in condizioni analoghe una diminuzione delle albumine maggiore di quella delle globuline. Riguardo alle proprietà fisico-chimiche delle proteine Hirota (24) trovò diminuzione della pressione oncotica; ottenne però valori maggiori di quelli che si avrebbe dovuto aspettare in seguito all'avvenuta diluizione del sangue, mentre Chevallier e Trabouyer (11), provocando gravi emorragie in cani, trovarono accanto ad una forte diminuzione del tasso proteico (del 0,6-0,8 %) un aumento del grado di idratazione delle proteine del siero: l'emorragia, secondo questi AA., condurrebbe ad una idratazione del siero ed inoltre ad un rigonfiamento particolarmente intenso delle molecole proteiche. Essi spiegarono tale fenomeno con l'ammettere che attraverso le pareti di capillari la filtrazione sia più rapida per l'acqua che per i sali in essa disciolti, onde le proteine che si verrebbero a trovare ancor più lontane dal loro punto isoelettrico e perciò più ionicamente dissociate, acquistano più affinità per l'acqua del mezzo solvente.

Un tale comportamento delle proprietà delle sostanze proteiche lascierebbe già da solo sospettare che in seguito ad emorragia si verifichino degli spostamenti nella composizione elettrolitica del sangue e del suo equilibrio acido-basico. Kerr (25), con salassi del 30 e del 50 % in cani, avrebbe trovato una diminuzione delle percentuali del Na e del Cl ed un aumento del fosforo inorganico nel siero nonchè un aumento del contenuto in K nei globuli rossi. Parhon e Derevici (30) costatarono invece ipercalcemia unita a diminuzione della colesterinemia e della glicemia. Tatum (41) al contrario avrebbe trovato iperglicemia.

Nei riguardi dell'equilibrio acido base ricerche furono fatte sia sulla riserva alcalina del plasma che sulla concentrazione idrogenionica del sangue. Roussen e Gallot (35) dopo ripetuti salassi in cavalli non riscontrano alcuna variazione del ph.: il metodo analitico impiegato non dà però sufficiente garanzia per la bontà dei risultati (colorimetria sul plasma dopo aggiunta di indicatori: valori di ph. fra 6,9 e 7) Bald (1), con metodo elettrometrico, ebbe uno spostamento del ph. verso la alcalinità, mentre invece Bennet (4), Radice (34), Johnston e Wilson (27) dopo profuse emorragie ebbero un abbassamento della riserva alcalina e uno spostamento del ph. verso l'acidosi.

Questi spostamenti dell'equilibrio acido-basico del sangue sono certamente, almeno parzialmente, legati ai disturbi del ricambio respiratorio, disturbi che sono stati studiati particolarmente da Gesell (19) e collaboratori, da Henderson e Haggard (23) e da Doi (16). Quest'ultimo autore, in seguito a profusa emorragia in conigli, registrò un aumento della frequenza del polso e del respiro ed un aumento della profondità delle escursioni respiratorie e del volume della gittata sistolica del cuore. Anche Baid (1) trovò un aumento della frequenza e del volume del respiro analogamente ai reperti di Gesell e collaboratori e di Henderson e Haggard.

Henderson e Haggard, con progressivo e intenso salasso nei cani, trovarono, nei primi stadii del salasso, una diminuzione del contenuto del CO_2 nel sangue arterioso e uno spostamento del ph. verso l'alcalosi; a salasso avanzato invece una caduta della riserva alcalina e spostamento verso l'acidosi.

Le cause di tali fenomeni erano per questi Autori la sopravvenuta insufficienza di trasporto dell'ossigeno da parte dei globuli rossi, a causa della loro diminuzione numerica e l'insufficienza del trasporto dell'anidride carbonica dai tessuti verso il sangue per deficit del sangue in bicarbonato e l'impossibilità di immediata riformazione di Na HCO_3 dal Na Cl. L'anossiemia così derivatane porterebbe ad iperpnea e la iperventilazione polmonare a ipocapnia: l'abbassamento del ph. sanguigno ad onta della diminuzione del contenuto del sangue in CO_2 sarebbe dovuta alla comparsa in circolo di acidi fissi, specie acido lattico il cui normale metabolismo in glicogeno a livello dei polmoni (Gesell) (18) sarebbe profondamente disturbato.

Per Gesell (20) nel problema della coordinazione fra circolo e respiro è di primaria importanza il ricambio del centro respiratorio, che egli figura come un sistema di ossidazione e riduzione che alternativamente subisce delle alterazioni fisiche, fisico-chimiche ed elettriche: il grado di acidità del centro respiratorio è il fattore causale della frequenza e del tipo di respiro: l'aumento della concentrazione idrogenionica a livello del centro respiratorio induce a iperpnea, lo spostamento del pH verso l'alcalosi diminuisce il numero delle respirazioni e la loro ampiezza. L'ipotesi di Gesell è convalidata dalle sue ricerche in collaborazione con Hertzmann in cui in seguito a gravi emorragie trovarono, contemporaneamente a tachipnea, diminuzione della R. A. e del pH del sangue, uno spostamento della reazione del liquor verso l'acidità.

I risultati di questi dati sperimentali, come già avanti accennai, non sono sufficienti nè adatti a spiegare l'azione terapeutica del salasso quale viene praticato in clinica umana: tutte le ricerche sperimentali fin qui elencate sono condotte in animali sani e in seguito ad emorragie profonde (dal 30 al 50 % del sangue totale; in clinica umana per avere una emorragia analoga si dovrebbero sottrarre ad un uomo di 60 Kgr. da 1,5 a 2,3 litri di

sangue) i cui effetti sono del tutto paragonabili ad uno schock. Ed infatti effetti sulla pressione arteriosa, sul polso e sul respiro, sulla composizione e sull'equilibrio acido-base del sangue, del tutto analoghi a quelli ottenuti con emorragie gravi ottennero Beard e Blalock (3) con il continuo trauma sugli intestini del cane (abbassamento della pressione arteriosa da 170 a 140 — del volume del sangue da 1956 a 1329 cmc., delle albumine del siero da 2,70 a 2,52 %, delle globuline da 2,68 a 2,47 %), Bonomo (6), che manipolando i visceri esteriorizzati di cani vide abbassarsi la riserva alcalina ed innalzarsi il pH del sangue, Biancalana (7), che, con traumi gravi sugli arti, provoca uno schock con caduta della pressione arteriosa e diminuzione della riserva alcalina del sangue.

In clinica in seguito al salasso, che non deve eccedere mai il 18-20 % della massa del sangue totale, non solo non si arriva a stati di schock, che si vuol anzi deliberatamente evitare, ma si riconduce l'ammalato da uno stadio di grave scompenso funzionale ad uno stadio di miglioramento immediatamente successivo all'intervento.

A proposito delle indicazioni cliniche del salasso dissi prima come questo vada praticato, allo scopo di far superare al malato una svolta particolarmente difficile nel corso della sua malattia, in condizioni gravi di scompenso circolatorio, sia esso di quel tipo che comunemente viene designato come scompenso del cuore destro, sia di quello che si indica di solito come scompenso del cuore sinistro. Sia nell'uno che nell'altro caso si hanno difficoltà di circolo polmonare, più o meno marcata disfunzione miocardica, insufficenza degli scambi respiratori e, sintomatologicamente, dispnea, cianosi, tachicardia, aritmia, segni di deficit renale, alterazioni della pressione endovasale, sia arteriosa che venosa essendo spesso aumentata la prima, quasi sempre la seconda. Trattandosi di ammalati di cuore, più o meno scompensati, o di ammalati di reni, più o meno in istato di uremia si riscontrano in essi alterazioni della composizione chimica del sangue, alterazioni del suo equilibrio acido-basico, alterazioni delle funzioni biochimiche dell'organismo, spesso con rallentamento del ricambio e ritenzione di materiali tossici, presenza più o meno manifesta di edemi.

Cionini (12) nel siero dei cardiopatici scompensati con edemi ha trovato un reperto abituale di ipoproteinemia con abbassamento del rapporto albumine: globuline che talvolta ha raggiunto l'inversione del siero dei nefropatici con edemi una forte ipoproteinemia e diminuzione od inversione del quoziente a: gl., in grado assai minore questi fatti erano costatati in neofropatici senza edemi; la presssione oncotica del siero era fortemente diminuita in tutti quei casi in cui la crasi proteica era alterata.

Nel corso di nefropatie e di cardiopatie scompensate Korányi e Senator (da Schade) (37) trovarono spesso abbassamento del punto di congelamento del sangue, indice di un aumento notevole della pressione osmotica, in conseguenza di un aumento delle sostanze elettroliticamente discioltevi.

È naturale che in organismi tanto profondamente turbati funzionalmente si instauri anche uno squilibrio H — OH ionico del sangue: l'ingombro del piccolo circolo ad onta della iperpnea che non sempre riesce a creare una iperventilazione sufficente, specie se esiste edema polmonare acuto o cronico, favorisce non solo una diminuzione della eliminazione del CO_2 ma anche

una diminuzione dell'ossigeno da parte del sangue e con ciò un abbassamento dei fenomeni di ossidazione e riduzione dell'organismo cui la presenza di ossigeno è necessaria: da ciò, p. es., diminuzione della trasformazione dell'acido lattico a livello dei polmoni, come sopra accennai. In queste condizioni si instaura uno stato di scompenso idrogenionico con tendenza all'acidosi: tale stato di acidosi è aggravato, là ove essa esiste, dalla disfunzione renale.

Numerosissime ricerche hanno messo in evidenza lo stato di acidosi, spesso molto accentuato, presente nelle nefropatie, tali ad esempio quelle di Blum-Delaville e Coulaert (8) i quali accanto ad un abbassamento della R. A. costatarono un aumento della ritenzione clorurata parallela alla diminuzione del Na ematico, analogamente a Salvesen (36) che costatò in simili casi anche aumento dei fosfati, e talvolta degli acidi organici. Questi AA. imputarono l'acidosi alla presenza in eccesso di valenza acide, che il rene non può eliminare.

E logicamente ammissibile a priori che l'intervento terapeutico del salasso, mentre determina i fatti già noti, di miglioramento subbiettivo ed oggettivo dell'ammalato, esplichi un'azione sulle condizioni chimiche e fisicochimiche del sangue. Basta infatti pensare alle variazioni che in seguito a salasso avvengono a carico della cianosi, della dispnea, dei caratteri del polso, della diuresi, della pressione venosa, del riassorbimento degli edemi, per convincersi che non tutti questi fenomeni possono venire spiegati semplicemente col fatto della improvvisa diminuzione della massa ematica circolante, ma bisogna necessariamente pensare che la massa sanguigna abbia in seguito assunto delle caratteristiche nuove essendo la sua composizione divenuta tale da accordarsi con il genere di fenomeni che si vanno svolgendo nell'ambito di tutto l'organismo.

Argomento di questo lavoro è appunto lo studio delle variazioni di alcune proprietà fisico-chimiche e chimiche del sangue in individui ricoverati nella nostra clinica, per la maggior parte ipertesi con lesioni renali più o meno manifeste primitive o secondarie, in istato di più o meno grave scompenso circolatorio e renale, che per indicazione terapeutica sono stati sottoposti a salasso.

Mi parve interessante accertare se in tali ammalati la sottrazione di sangue accanto alle variazioni clinicamente costatabili sulle condizioni generali sul ritmo e la frequenza del respiro e del polso, sulla cianosi, la diuresi, ecc. inducesse una variazione dell'equilibrio acido-basico del sangue, particolarmente importante per spiegare variazioni nell'eccitabilità del centro respiratorio, la cui funzionalità, come già vedemmo, è strettamente legata alla presenza del grado di acidità dei liquidi che lo trasfondono, e se inoltre al salasso succedesse una diminuzione della ritenzione di materiali tossici, specie di scorie azotate, ciò ch'io ho seguito attraverso lo studio dell'azoto residuo del sangue. Seguendo, con il dosaggio della proteinemia e delle frazioni proteiche, il grado di viscosità (in determinata misura proporzionale al contenuto del siero in sostanze proteiche) ed i valori della pressione colloidosmotica del sangue ho cercato di vedere se nuove condizioni si stabilissero atte a maggiormente favorire lo scambio dei liquidi fra tessuti e plasma e la eliminazione dell'acqua a livello dei glomeruli renali.

Negli otto casi presi in esame ho perciò dosato, su campioni prelevati prima del salasso, 15-20 minuti e circa 24 ore dopo il salasso, la concentrazione idrogenionica (pH), la riserva alcalina, l'azoto residuo, le proteine totali, le frazioni proteiche (albumine e globuline totali).

Metodica. — Le prese di sangue sono state fatte dalle vene del gomito, senza stasi, mediante una grossa siringa di vetro: l'ago e gli spazi morti della siringa erano riempiti di olio di vaselina sterile, onde evitare completamente perdite di gas del sangue; per lo stesso scopo la trazione esercitata sullo stantuffo della siringa fu sempre minima, spesso anzi lasciai che il sangue la riempisse con la sua propria pressione.

La prima parte del sangue ricavata, avendone gettato le prime gocce, veniva messo in due elettrodi ad U di Michaelis, precedentemente preparati con soluzione fisiologica addizionata di ossalato di K (evacuata di aria e CO_2 mediante ebollizione) e con bolla di idrogeno. La misura del pH veniva fatta entro 35-50 minuti dal prelievo, a temperatura ambiente (in un locale che per la maggior parte dell'anno ha una temperatura costante di 18°-19°), per mezzo di un ponte di compensazione con cassette di resistenza, ed elettrometro capillare a mercurio. Il dosaggio della riserva alcalina, su plasma reso incoagulabile con ossalato di K, è stato eseguito con apparecchio di V. Slyke a volume costante e manometro chiuso, eseguendo la ricerca in doppio sopra un cc. di plasma precedentemente saturato di CO_2 con l'aria filtrata di sei espirazioni normali e rotazione successiva del pallone separatore per un minuto. Per il dosaggio delle sostanze proteiche e dell'azoto residuo ho adoperato il metodo di Kyeldall. Le globuline sono state separate, dopo salatura di 0,5 cmc. di siero con solfato sodico al 21,5 % (9 cmc.) permanenza in stufa a 37° per 3 ore, con filtrazione attraverso filtri n. 602 di Schleicher e Schull. La dealbuminizzazione, per il dosaggio dell'N.r è stata eseguita secondo Folin e Wu. Tutte le determinazioni sono state fatte in doppio campione. Sebbene più gravoso ho preferito il metodo di Kyeldall come quello che dà le maggiori garanzie per la bontà dei risultati. Ho scartate e ripetute tutte quelle determinazioni che alla titrimetria con tiosolfato N/100 mi davano sul doppio campione uno scarto superiore ai cmc. 0,06 di tiosolfato.

CASISTICA.

CASO I. — B. Carlo, a. 50. Ipertensione sintomatica di nefrosclerosi. Pressione arteriosa 120-175 (Riva-Rocci). Respiro di Cheine-Stockes. Polso 96. Nelle urine: tracce di albumina, non cilindri. Scarsi poteri di diluizione e concentrazione. Diuresi media cc. 700.

Il 2 dicembre 1932 salasso di 470 cc. Subito dopo il salasso la press. art. è calata a 100-150. Il 3 dicembre: pressione art. 120-170. Respiro di tipo e frequenza normale (18). Frequenza del polso: 76. Diuresi cc. 1200.

CASO II. — P. Vincenzo, a. 58. Emiplegia da trombosi cerebrale in diabetico con ipertensione di alto grado. Press. art. 120-195 (R. R.). Respiro di Biot (freq. 24). Polso frequente (104). Edemi malleolari, ipostasi polmonare. Urine: tracce di albumina; glucosio 8 ‰. Glicemia 3,21 ‰. All'ingresso in Clinica (19-I-33) viene praticato un salasso di 630 cc. Condizioni invariate, tolto un miglioramento soggettivo durato poche ore.

CASO III. — R. Licurgo, a. 53. Nefrite parenchimatosa cronica; iperazotemia. Press. art. 110-160. Cefalea intensa, insonnia, accessi dispnoici notturni di tipo cardiorenale. Urine: albumina 3 ‰, cilindruria. Oliguria e isostenuria. Il 18 dicembre salasso di 460 cc. Dopo il salasso: diminuzione della cefalea, scomparsa per alcuni giorni degli

accessi dispnoici, aumento della diuresi di circa 300 cc. giornalieri, diminuzione dell'albuminuria dal 3 all'1 ‰. Pressione art. subito dopo il salasso, 94-145; 24 ore dopo, 105-155.

Caso IV. — T. Federico. Aortite luetica e nefrosclerosi. Press. art. 95-190. Accessi dispnoici notturni, cefalea, tachicardia da sforzo. Urine: tracce di albumina, scarsi poteri di concentrazione. Il 22-II-33 salasso di 530 cc. Immediatamente dopo, diminuzione della cefalea; nella notte successiva e nelle due seguenti non asma nè insonnia. La pressione art. che subito dopo il salasso era scesa a 90-165, ritorna il giorno successivo ai valori iniziali.

Caso V. — P. A. Elettra, a. 56. Ipertensione sintomatica di nefrite cronica iperazotemica. Uremia. Press. art. 140-200 (Riva Rocci). Respiro di Cheyne-Stockes. Urine: 0,50 ‰ di albumina. Delirio calmo. Non edemi. L'11-III-33, giorno successivo a quello dell'entrata in Clinica, salasso di 800 cc. Al salasso succede uno stato di schock con perdita della coscienza, diminuzione della frequenza del polso e del respiro, pallore, ipotensione arteriosa, da cui la p. è stata tratta con eccitanti, tonici generali e cardiocinetici. Nei giorni successivi scomparsa del respiro di Cheyne-Stockes, diminuzione e scomparsa del delirio. Per 15 giorni (durata del soggiorno in Clinica dopo il salasso), la pressione art. si mantiene sui 90-95 mm. di minima ed i 140-165 mm. di Hg. di massima.

Caso VI. — G. Gino, a. 49. Insufficienza aortica da aortite luetica. Miocardite e scompenso cardiaco totale con edemi. Press. art. 50-185. Dispnea di alto grado e cianosi. Polso: 126. Respiro: 32. Urine: cc. 400 circa al giorno; albuminuria di modico grado e cilindruria. Il 27-IV-33 salasso di 440 cc. Diminuzione della dispnea e della cianosi. Aumento della diuresi da 400 a 1050 cc. al giorno. Parziale riassorbimento di edemi. Non variazioni della pressione art.

Caso VII. — M. Ermenegilda, a. 69. Uremia cronica da nefrosclerosi. Pressione art. 110-200 (R. R.). Asma notturno. Urine: tracce di albumina. Cilindruria. Isostenuria. Il 15-V-33 salasso di 440 cc. Miglioramento delle condizioni soggettive generali. Pressione art. subito dopo il salasso, 100-185. Dopo 24 ore 110-195; aumento della diuresi di circa 200 cc. al giorno.

Caso VIII. — M. Laura, a. 45. Ipertensione sintomatica di nefrite cronica: dispnea di tipo cardio-renale. Press. art. 145-205 (R. R.). Modica albuminuria e cilindruria. Il 31-V-1933 salasso di 610 cc. Il dì successivo diminuzione della frequenza del polso e del respiro. Aumento della diuresi (da 1200 a 2000 cc.); miglioramento delle condizioni generali soggettive. La pressione arteriosa che subito dopo il salasso era calata a 115-175 ritorna nel dì successivo a 140-205.

Le cifre indicanti il volume del salasso comprendono oltre al volume della quantità di sangue sottratta col salasso anche quelli dei campioni di sangue prelevati prima e 15' minuti dopo l'intervento. La tecnica del salasso è stata quella abituale nella nostra Clinica, cioè con grosso ago-cannula infissa in una delle vene della piega del gomito previo stasi venosa a valle, con laccio elastico. Il salasso durava da 15 a 20 minuti, avendosi cura che la sottrazione di sangue non fosse troppo brusca.

In tutti questi casi al salasso seguì un miglioramento dello stato soggettivo dei malati; spesso mentre si normalizzava anche il ritmo diminuì la frequenza del polso e del respiro, e si ebbe scomparsa od attenuazione della dispnea. Nel maggior numero dei casi (casi N. 1, 3, 6, 7, 8) si ebbe aumento, talora notevolissimo, della diuresi, mentre nel caso 6 si ebbe anche parziale riassorbimento degli edemi. La pressione arteriosa spesso leggermente diminuita subito dopo il salasso riprendeva nel giorno successivo i valori precedenti, salvo nel caso N. 5. Riguardo all'abbassamento costante della pressione avutasi nel caso N. 5, non possiamo escludere che i valori costatati da noi nei giorni successivi al salasso non fossero quelli normali all'ammalata prima dello aggravamento che la condusse in clinica. Valori aumentati forse per una crisi ipertensiva, nel corso della quale noi la ricevemmo e in cui fu praticato il salasso. È probabile che questo rompendo il falso equilibrio costituitosi, abbia riportato le cose alla norma, vale a dire a quella continua ipertensione, di pur sempre discreto grado (95-165), che nella paziente affetta da nefrite cronica era abituale. Riassumo nella tabella i risultati delle analisi fatte sul sangue.

Caso - Nome	ph	R. A. vol. %	N. R. gr. %	Proteine totali gr. %	Albumine gr. %	Globuline g. %	R Alb./Glob.	P. oncotica (calcola a in cm. H20)
1. B. Carlo:								
prima	7 40	56.28	0.32	6 53	3.90	2.63	1.48	34.5
15' dopo . . .	7.45	57.88	0.25	6.22	3.62	2.60	1.39	32.3
24 h. dopo . .	7.56	64.50	0.23	6.00	3.55	2.45	1.45	31.5
2. P. Vincenzo:								
prima	7.55	62.22	0.29	7.92	5 16	2.76	1 86	44.2
15' dopo . . .	7.60	63.55	0.30	7 48	4.71	2.77	1.70	40.8
24 h. dopo . .	7.61	62.49	0 28	6.30	4 10	2.20	1.86	36.2
3. R. Licurgo:								
prima	7.45	52.59	0 56	6.58	4.30	2.28	1.88	36.8
15' dopo . . .	7.55	58 62	0.50	6.20	4 00	2.20	1.81	34.4
24 h. dopo . .	7.49	64.46	0 42	5.74	3.90	1.84	2.12	32.9
4. T. Federico:								
prima	7.21	50.80	0.42	8 39	4.87	3.52	1 38	43.5
15' dopo . . .	7.41	52.93	0 37	7.18	4 38	2.80	1.56	38.4
24 h. dopo . .	7.46	56.77	0 36	7.52	4 52	3.00	1.50	39 9
5. P. C. Elettra:								
prima	7.30	63 20	1 26	7.11	4.21	2.90	1.45	37.3
24 h. dopo . .	7.56	64.63	0 94	6 50	4.11	2.39	1.70	35.6
6. G. Gino:								
prima	7.35	56.76	0.50	7.50	4.19	3.31	1.26	38.0
15' dopo . . .	7.42	62.40	0.51	6.67	3.77	2.89	1.30	34.0
24 h. dopo . .	7.50	63.30	0.49	6.00	2.99	3 01	0.96	28.4
7. M. Ermenegilda:								
prima	7 43	63.03	0.33	6.87	4.59	2.27	2.02	39.0
15' dopo . . .	7.45	69.47	0 32	6.71	4.22	2.49	1.70	36.6
24 h. dopo . .	7 52	72.29	0.32	5 90	4 37	1.52	2.86	35.8
8. B. Laura:								
prima	7.55	55.41	0.97	6.50	3.65	2.85	1.31	33.0
15' dopo . . .	7.56	56 22	0.95	5.90	3.29	2.60	1.26	29.8
24 h. dopo . .	7.56	58.91	0.77	5.66	3.44	2.22	1.55	30.2

Nell'esame dei dati riportati nella tabella prenderemo per primi in considerazione quelli riferentesi all'equilibrio acido-base procurando di interpretarne il significato fisiologico e di inquadrarli in una unica vista d'insieme colle altre funzioni studiate, permettendo alla discussione un brevissimo cenno sulla regolazione della reazione attuale del sangue. Questa è conseguenza di un complesso di fattori, gli uni intrinseci al sangue stesso, gli altri estrinseci. I fattori intrinseci sono i sistemi tampone costituiti dai fosfati (sistema fosfato monosodico-fosfato disodico) e dai carbonati (sistema bicarbonato-carbonato di sodio) oltrechè dalle proteine plasmatiche. Queste (specie le globuline) come elettroliti anfoteri, e capaci cioè, a seconda della reazione acida o basica del mezzo in cui si trovano in soluzione, di dissociare ioni OH od H, assumendo nel mezzo alcalino del sangue funzione acida, formano con gli alcali del sangue stesso dei sali veri e propri. Da questo punto di vista le globuline plasmatiche si possono ammettere elettroliticamente dissociate nell'unione gigante (Glog. OH') e nel catione Na: a questo il CO_2 del sangue, come acido più forte, può legarsi formando bicarbonato.

Dei sistemi tampone il più importante è quello dei bicarbonati, che hanno la possibilità, a seconda della pressione parziale del CO_2 nell'ambiente, di assumere o liberare acido carbonico: essi costituiscono per la maggior parte la riserva alcalina.

L'acido carbonico si trova nel sangue solo in minima parte sciolto fisicamente (5-8 %) essendo il rimanente quasi tutto legato alla R. A.: quando però si verifica nel sangue un aumento degli acidi fissi (acido lattico-fosforico-solforico, ecc.), questi legandosi alle basi dei bicarbonati ne spostano contemporaneamente il CO_2. L'anidride carbonica passa allora in soluzione vera nel plasma formando $H_2 CO_3$ dalla cui dissociazione elettrolitica deriva un aumento degli ioni H, ossia uno spostamento della reazione del sangue verso l'acidità: il fenomeno inverso si ha quando si verifica un aumento delle basi, portanti ad innalzamento della riserva alcalina.

I fattori di regolazione della reazione attuale intrinseci al sangue, e qui enunciati, hanno una funzione temporanea, inquantochè ad ogni spostamento della situazione acido-basica nel sangue circolante entrano in funzione tutta una serie di meccanismi organici che tendono alla diminuzione dell'eccesso di valenze acide o basiche formatisi: tali la funzione del fegato, che ad un eccesso di acidi circolanti risponde con una introduzione in circolo di ammoniaca che si lega ai radicali acidi eccedenti; la funzione del rene che a seconda dell'accumulo di acidi o di basi elimina elettivamente più valenze acide o alcaline (eliminazione di fosfati acidi, o di fosfati alcalini); gli scambi fra sangue e tessuti in cui, a seconda dei bisogni, radicali alcalini possono migrare o dai tessuti verso il sangue o dal sangue verso i tessuti ed infine importantissimo, anche per la rapidità con cui entra in azione, e ne vedemmo già le ragioni, il meccanismo polmonare di eliminazione dell'acido carbonico. Il centro respiratorio risponde con un aumento del ritmo respiratorio ad ogni spostamento della reazione del sangue verso l'acidità e con un rallentamento agli spostamenti verso la alcalinità.

Sappiamo dai dati di L. I. Henderson (22) che esiste una stretta dipendenza nel sangue fra la concentrazione idrogenionica da un lato ed il rapporto fra CO_2 libero e CO_2 combinato chimicamente come bicarbonato dall'altro. La costanza di questo rapporto, la cui rottura porta ad una alterazione della concentrazione idrogenionica, deve mantenersi inalterata, salvo gravi

squilibri della eucolloidità dei tessuti: è perciò che in condizioni fisiologiche ad ogni deviazione numerica di uno dei due termini consegue immediatamente una variazione dell'altro termine nello stesso senso: il meccanismo respiratorio favorendo in grado maggiore o minore l'eliminazione del CO_2 tende a mantenere costante il rapporto fra CO_3 disciolto e CO_2 combinato nel plasma, rapporto che secondo Haggard e J. Henderson (21) in condizioni fisiologiche è pari a 3:60.

A seconda del vario gioco dei fattori fisico-chimici e chimici finora elencati i disturbi dell'equilibrio acido-basico possono assumere quattro differenti tipi: *a*) acidosi gassosa, da insufficiente eliminazione polmonare dell'acido carbonico ed aumento del CO_2 libero sciolto nel sangue, compensata o scompensata per presenza o meno di aumento della riserva alcalina del sangue: si può avere specialmente delle cardiopatie con stasi nel circolo polmonare e cianosi; *b*) acidosi non gassosa, da aumento degli acidi fissi del sangue o da insufficienza degli emuntori delle valenze acide (nefropatie gravi) o da eccessiva comparsa nel sangue di acidi fissi (coma diabetico). Questa forma di acidosi può essere più o meno compensata da un'aumento dell'eliminazione del CO_2 attraverso i polmoni in seguito ad aumento della ventilazione polmonare; *c*) alcalosi gassosa, da eccesso di perdite di CO_2 per aumentata ventilazione polmonare, che può venire compensato da un abbassamento della riserva alcalina; *d*) alcalosi non gassosa, susseguente ad aumento della riserva alcalina od a forte diminuzione degli acidi fissi, come per esempio si ha nei forti eccessi di eliminazione gastrica di acido cloridrico. La contemporanea determinazione della riserva alcalina e del pH del sangue, anche senza la determinazione della tensione del CO_2 nell'aria alveolare, che sola darebbe il contenuto del CO_2 libero del sangue, sono sufficienti alla conoscenza dell'equilibrio acido-base nel sangue: data la loro sufficenza io ho seguito l'andamento di questi due fattori nel corso delle ricerche sull'effetto del salasso.

Se prendiamo in esame i risultati da me ottenuti dall'annessa tabella rileviamo che i valori di pH constatati in partenza negli ammalati esaminati vanno da un minimo di 7,21 ad un massimo di 7,55. Dalle classiche ricerche di Michaelis si sa che il pH del sangue normale dell'uomo è di 7,56 se misurato a 18° (di 7,35 se misurato a 37°): i miei dati, ottenuti con misurazione tutte condotte nello stesso ambiente a 18-19°, stanno quali più quali meno tutti sotto a questo valore: si ha uno spostamento cioè dalla concentrazione idrogenionica verso il lato acido della reazione: acidosi che per i valori normali o quasi della riserva alcalina riscontrati nella maggior parte dei casi si può dire in parte compensata. La riserva alcalina normale si sa che oscilla fra i 55 ed i 65 volumi % di CO_2 (liberabili con l'aggiunta d'acido nel vuoto da 100 vol. di plasma, previamente saturato): sulle mie osservazioni solo nel caso 5 (pH 7,45) e 4 (pH 7,21) ho trovato valori inferiori alla norma (R. A.: caso 3, 52,59, caso 4, 50,80) il che nei due ammalati 3 e 4 fa ammettere la presenza prima del salasso, di un'acidosi scompensata: acidosi probabilmente mista da aumento degli acidi fissi nel sangue con conseguente immobilizzazione della R. A. e da contemporanea diminuzione degli scambi respiratori. In linea di massima anche gli altri casi osservati, ma con particolare evidenza questi due (caso 3 e 4) attestano la presenza di una profonda modificazione dell'equilibrio acido base nella ipertensione secondaria a nefropatie, modificazione specialmente volta nel senso dell'acidosi. Mentre già prima accennai alla ripetuta costatazione di uno stato acidotico nelle nefropatie,

noto qui che lo stesso reperto fu più volte costatato anche da Peabody (31), da Lichtwitz (28) secondo cui l'acidosi è una manifestazione parallela all'uremia, da Delore (14), da Pisa della nostra clinica (32) che vide aumentare tale acidosi nel sonno. Va notato che l'acidosi, causata dalla insufficenza renale e respiratoria, di per sè stessa peggiora ancor più le sfavorevoli condizioni che l'hanno prodotta: gli aumenti rispetto alla norma della concentrazione idrogenionica nei liquidi organici determinano infatti un rallentamento dei fenomeni ossidativi e pertanto un ristagno nei tessuti e nel sangue di prodotti di incompleta combustione, e di per sè stessi, oltrechè tossici, per la maggior parte di natura acida, onde un circolo vizioso che aggrava ancor più l'acidosi preesistente.

Quali variazioni induce il salasso nell'equilibrio acido basico del sangue? I risultati delle mie osservazioni sono su questo punto univoci in tutti i casi presi in esame; salvo parzialissime eccezioni in tutti i casi si ha: aumento del pH (spostamento verso l'alcalinità) manifesto già 15 minuti dopo il salasso e ancor più accentuato 24 ore dopo; aumento parallelo e progressivo della riserva alcalina. L'aumento del pH è spesso notevolissimo ed è più accentuato proprio in quei casi in cui in partenza si avevano i valori più bassi (v. caso 4 - pH da 7,30 a 7,46; caso 5 - pH da 7,30 a 7,56; caso 6 - pH da 7,35 a 7,50). Ad eccezione del caso 2, in cui da un valore quasi normale si va verso i dati di una leggera alcalosi (da pH 7,55 a pH 7,61), in tutti gli altri si ha uno spostamento del pH verso la normalità, da una situazione acidotica più o meno pronunciata. L'andamento della riserva alcalina in tutti i casi segna un progressivo e spesso intenso aumento: solamente nel caso 2 tale aumento è parziale e limitato al tempo immediatamente successivo al salasso; nel caso 7 invece la R. A. assume valori nettamente alcalotici, di fronte ad un comportamento del pH non differente da quello degli altri casi in esame.

È chiaro che questa normalizzazione dell'equilibrio acido-basico del sangue, mentre è esso stesso indice di un miglioramento delle funzioni generali dell'organismo, debba avere delle ripercussioni favorevoli sulla situazione biochimica generale. Dicemmo infatti prima come l'acidosi induca un rallentamento dei fenomeni ossidativi con conseguente accumulo di sostanze tossiche quali prodotti intermedi di un metabolismo incompleto: una diminuzione della concentrazione idrogenionica del sangue (e di conseguenza dei tessuti), riportando l'organismo al suo optimum fisico-chimico di funzionalità, dovrà avere perciò un certo effetto eccitante sulle ossidazioni intraorganiche e di conseguenza ne deriverà una ripresa benefica dei meccanismi svelenatori dell'organismo. A conferma di questa ipotesi sta nelle mie ricerche anche il comportamento dell'*azotemia* la quale in quasi tutti i casi è diminuita, ed anzi tanto maggiore è stata questa diminuzione là ove era più fortemente aumentata come nei casi 5 ed 8, in cui è calata da 1,26 a 0,94 e da 0,97 a 0,77 gr. %.

Su questo dato interessantissimo discuteremo nuovamente più avanti.

Quali possono essere le ragioni che cagionano dopo salasso lo spostamento dell'equilibrio acido-basico verso l'alcalinità? Esse vanno ricercate da un lato nella diminuzione degli acidi fissi e volatili presenti nel sangue, diminuzione che può derivare sia da un aumento delle eliminazioni di valenze acide, dall'altro lato nell'aumento delle valenze basiche ed anche qui per molteplice meccanismo: o diminuzione della loro eliminazione, o liberazione

di parte della r. alcalina, precedentemente legata agli acidi fissi, o aumento delle basi presenti nel sangue per immissione di alcali dai tessuti nel sangue. Nella prima parte di questo lavoro feci presente come da Bernard (5) e da Villaret (44) sia già stato assodato clinicamente che il salasso, produce un notevole e stabile abbassamento della pressione venosa, indice di migliorate condizioni circolatorie nell'ambito del circolo polmonare. Dalla regolarizzazione del ritmo respiratorio e dalla diminuzione della cianosi è logico dedurre un'instaurazione di miglioramenti degli scambi respiratori a livello degli alveoli polmonari. In tali condizioni l'eliminazione del CO_2, prima ostacolata dalla stasi nel piccolo circolo, riprende il suo ritmo normale, liberando per questa via il sangue di un notevole numero di valenze acide eccedenti. Non vanno dimenticate inoltre le ricerche di Gesell (25) secondo cui a livello dei polmoni ha luogo una trasformazione dell'acido lattico del sangue in glicogeno, metabolismo che sarebbe profondamente disturbato quando le assunzioni respiratorie di O_2 scendano al disotto della norma, come p. e. succede nell'asfissia e stati analoghi: anche questo metabolismo, diminuendo la stasi polmonare è logico che, riprenda a svolgersi in senso normale e con ciò una diminuzione dell'acido lattico presente nel sangue circolante. Altra via di eliminazione di acidi, che spesso ampiamente si apre, come ho visto anch'io succedere, dopo il salasso, è la funzione renale.

Coll'aumento della diuresi possono venir in copia cospicua eliminati attraverso i reni acidi fissi, innalzando così la riserva alcalina del sangue. A questo proposito ricerche molto dimostrative sono state fatte da Veil (45) che ha visto subito dopo il salasso, accanto ad un aumento della tensione del CO_2 alveolare, un notevole aumento del pH urinario: anche questi valori per salassi di 500 cmc. raggiungevano il loro acme in circa 2 ore dopo l'intervento. Non è infine fuor di luogo ammettere che la diminuzione dell'anossiemia, favorendo il metabolismo generale, comporti una diminuita formazione nell'organismo di prodotti intermedi del ricambio a carattere acido che non potendo venir completamente ossidati comparivano come tali in circolo. Questa opinione è convalidata dalle ricerche di Wallace (47) che, considerando il tessuto muscolare come una delle principali sedi della acidosi, vide l'acidosi aumentare tutte le volte che si avverava una subossidazione dei tessuti e specialmente del tessuto muscolare, e viceversa diminuire quando i fenomeni ossidativi si svolgevano regolarmente. È infine ammissibile che la migrazione di liquido che, come vedremo, si ha dopo il salasso dai tessuti verso il sangue porti con sè un certo numero di radicali basici che vanno ad aumentare la riserva alcalina del sangue stesso. Mi pare che così prospettato il problema della variazione nel senso alcalotico della reazione del sangue dopo il salasso, sia sufficentemente spiegato e che attraverso la spiegazione datone diventino comprensibili alcuni degli effetti benefici dal salasso stesso arrecati.

Veniamo ora a considerare la seconda parte della mia ricerca, concernente la situazione proteica e le sue variazioni in seguito a salasso. Dalla tabella si rileva che per ogni campione di siero è stata determinata la proteinemia, il contenuto in albumine e globuline e calcolato in base a questi due dati sia il rapporto albumine: globuline che la pressione colloido-osmotica. Questa fu calcolata in base ai coefficenti di Govaerts valutando a cm. 7,54 di H_2O la press. colloidosmotica esercitata da un grammo di albumine ed a cm. 1,95 di H_2O quella esercitata da un grammo di globuline.

I risultati ottenuti in partenza, negli ammalati da me presi in esame (6 nefropatie senza edemi, un cardiaco scompensato con scarsi edemi ed un arteriosclerotico), non si discostano da quelli trovati negli individui normali da molti autori (v. Cionini) e da Cionini stesso costatati in nefropatici e cardiaci senza edemi. La proteinemia va infatti da un minimo di gr. 6,50 % ad un massimo di gr. 8,39 %; le albumine da 3,65 a 5,16 %; le globuline da 2,28 a 3,52%; il rapporto albumine: globuline da 1,26 a 2,02; la pressione oncotica da cm. 44,2 a cm. 33,0 di H_2O.

Bene differente si presenta invece la crisi proteica dopo il salasso, sia nella prima che nella seconda tappa presa in esame. In tutti i casi infatti, ed in ciò concordemente ai vecchi risultati clinici di Bernard (5) ed a quelli sperimentali più recenti di Beard e collab. (3), la concentrazione proteica del sangue diminuisce subito dopo il salasso, non solo ma, 24 ore dopo, tale diminuzione è ancora più marcatamente accentuata. La diluizione del siero, sempre notevole è in alcuni casi veramente fortissima, tali ad es. il caso 2 in cui la proteinemia cala di gr. 1,62 % ed il caso 6 in cui la diminuzione è di gr. 1,50. Più avanti già accennai come Hirota (24) seguendo il ripristino della massa sanguigna dopo emorragia abbia visto questa dopo una diminuzione di volume durata pochissimo tempo superare il volume originario. Osservando i dati da me ottenuti, specie se si tien conto delle relativamente piccole quantità di sangue sottratto, vien fatto di pensare, già a prima vista, che la diluizione subita dal plasma sia superiore a quella che ci si aspetterebbe di vedere se il ripristino della massa plasmatica si fosse limitato al ritorno ai volumi precedenti il salasso ed in seguito all'ingresso in circolo di un liquido assolutamente privo di proteine. Ciò è evidente qualora si provi a fare un calcolo anche sommario. Se prendiamo ad esempio il caso N. 6, trattandosi di un uomo del peso di 82 Kgr., si può ammettere che il volume del sangue circolante, valutato ad 1/13 del peso del corpo, sia stato di litri 6,150 di sangue di cui 1 2,050 costituiti dalla parte corpuscolata (cica 1/3) e 1 4,100 dalla parte liquida, contenente circa 307 gr. di sostanze proteiche. Calcolando di aver sottratto col salasso (gr. 440) circa 290 gr. di plasma le proteine totali dovrebbero essere diminuite a gr. 285 (per 3810 cmc. di plasma residuo).

Ammettendo ora che il plasma sostituendo col suo volume anche quello dei globuli rossi sottratti (cmc. 150 circa) aumenti fino al volume di cmc. 4250, dal vol. di cmc. 3810 cui l'aveva portato il salasso, i 285 gr. di proteine residuate in circolo darebbero una proteinemia di gr. 6,70 % anzichè una del 6 % come invece risulta dalla ricerca sull'ammalato. Questo fatto dovrebbe dunque essere indice che la sopravvenuta diluizione ha portato ad un aumento effettivo di volume della massa sanguigna.

Purtroppo ai miei casi manca la determinazione diretta della massa circolante che per ovvie ragioni tecniche non potei fare onde non complicare ancor più le ricerche di per sè già abbastanza faragginose, ed il ragionamento suesposto deve necessariamente volgere su dati in parte presuntivi. È qui il caso di ricordare quanto Scotti-Douglas e Gallone espongono in una loro comunicazione di quest'anno (40). Questi autori, in seguito a salassi, anche non molto imponenti, praticati in 9 casi di ipertensione essenziale ed in un arteriosclerotico, tutti senza lesioni renali, mentre trovarono che al salasso spesso succedeva un'ipotensione che non sorpassava quasi mai le 24 ore di durata (in ciò parzialmente concordano anche i miei dati) costatarono subito dopo il

salasso una diminuzione della massa sanguigna maggiore di quello che non era stata la sottrazione di sangue fatta col salasso; 24 ore dopo, la massa totale, pur avendo subito un lieve aumento, non aveva raggiunto ancora il volume di partenza: il plasma stesso non raggiungeva i valori iniziali: solo in qualche caso ebbero un comportamento opposto (pag. 99 loco cit.). I fatti rilevati da questi autori starebbero parzialmente in opposizione alle deduzioni che si possono trarre dai miei risultati ove non si considerino due fattori importanti: 1) che essi sperimentarono sopra individui affetti da ipertensione essenziale, cioè in ammalati che hanno tutto un particolarissimo comportamento circolatorio caratterizzato fra l'altro da una speciale ipereccitabilità dei vasomotori ed in cui uno stimolo, portato sul sistema circolatorio facilmente provoca vivaci reazioni delle pareti vasali; 2) che i casi da me presi in esame (nefropatie e cardiopatie scompensate) là ove pur già non esisteva in atto, come nel caso n. 6, vi era però in latenza uno scompenso metabolico generale ed idrico in particolare (v. frequenza dell'oliguria), e spesso a questo si associavano segni di deficit del centro circolatorio (stasi polmonare, dispnea, cianosi, ecc.).

Vero è d'altra parte che nella mia stessa casistica il suesposto aumento della massa del sangue calcolata per il caso 6, e che può essere applicato anche al caso 2, in cui ottenni abbassamenti fortissimi della proteinemia non varrebbe completamente nella maggior parte degli altri casi in cui la diminuzione del tasso proteico, pur essendo rilevante, non giunse a valori così estremi. Il fatto stabilito è però sempre questo: che a parte aumento o no della massa del sangue dopo salasso si ha una diluizione del siero nel confronto della concentrazione delle sostanze proteiche, e che tale diluizione è sempre più accentuata 24 ore dopo avvenuta la sottrazione di sangue.

Del pari interessante è lo studio del rapporto albumine: globuline. Se infatti alla sottrazione di sangue la ricostituzione della massa plasmatica dovesse avvenire per semplice passaggio di un liquido privo di proteine dai tessuti nel lume dei vasi, tale rapporto non dovrebbe venire menomamente alterato: vediamo invece che tale condizione non solo non si avvera ma che dei cambiamenti profondi intervengono nel rapporto albumine: globuline. Esso infatti nella maggior parte dei casi si presenta diminuito subito dopo il salasso, nuovamente aumentato verso i valori originari, talvolta addirittura sino a superarli, dopo 24 ore. Solo nel caso 6 anche 24 ore dopo esso è calato, fino anzi all'inversione (da 1,26 a 0,96). Esiste dunque, dopo il salasso, un vasto movimento delle frazioni proteiche, di fronte alla diminuzione della quantità globale delle proteine, indotto dalla diluizione del plasma.

A questo proposito mentre è difficile pensare che le alterazioni del R. A. : G. siano dovute a parziali diminuzioni delle frazioni proteiche, vien più facile di ammettere che il liquido che dai tessuti migra nel sangue, col fine di ripristinare la massa plasmatica, anzichè essere completamente privo di proteine ne sia semplicemente meno ricco di quello che è il plasma sanguigno e che la sua composizione sia differente negli istanti immediatamente vicini al salasso e nei tempi da questo più lontani. Il differente comportamento del rapporto albumine: globuline, 15' dopo e 24 h. dopo la sottrazione di sangue, deve essere dovuto cioè all'entrata in circolo nella prima fase di un liquido contenente un tasso più alto della frazione globulinica, nella seconda fase di un liquido a più alta concentrazione della frazione albuminica. In questo punto la ricerca clinica perfettamente collima con l'esperimento e

cioè con i risultati di Beard e collab. (2) di cui già feci cenno. Solo nel caso 6 il prevalere dell'ingresso in circolo delle globuline si mantiene anche nel secondo tempo, tanto che il tasso in globuline nel sangue prelevato 24 ore dopo il salasso è più alto che nel campione prelevato subito dopo il salasso.

L'organismo dunque, subito dopo il salasso e la perdita di materiale proteico che ne è conseguito, tende a ripristinare con una prontissima risposta le proteine perdute, contrariamente a quanto parrebbe se si considerino solo i valori delle proteine totali prese in blocco. È un fenomeno analogo a quello che già Neumann (29) e più recentemente Scotti-Douglas e Gallone (40) videro succedere per i globuli rossi, con la comparsa in circolo di forme più fresche e vitali (aumento delle emazie massimo-resistenti). Data la enorme complessità dell'ancor discusso ed incerto problema della genesi e del metabolismo delle sostanze proteiche del sangue, è estremamente difficile, anche come semplice ipotesi, spiegare il meccanismo e la sede di provenienza di queste nuove frazioni proteiche. Non è improbabile che il fenomeno da me riscontrato non sia che un'esagerazione del processo abituale con cui l'organismo ripara le perdite di proteine plasmatiche dovute al normale metabolismo. Allo stesso modo con cui gli organi emopoietici reagiscono all'improvvisa anemia con l'immissione in circolo di globuli rossi giovani, le riserve proteiche dell'organismo immetterebbero, al momento di maggior deficit, nel circolo dapprima un eccesso di globuline e in seguito le albumine: succederebbe cioè in un ordine più accelerato di tempo lo stesso fenomeno che Dale e Hartley, Doerr e Berger (13-15) hanno visto compiersi allorchè in seguito alla introduzione di antigeni ottennero un aumento delle proteine seriche con comparsa dapprima di iperglobulinemia ed in seguito di assolute e relativa iperalbuminemia, passando cioè dalle frazioni proteiche meno stabili e disperse a quelle più stabili e più ionicamente dissociate. Riguardo al luogo d'origine di questa corrente proteica dai tessuti verso il sangue, il comportamento del caso N. 6 può dar luogo ad alcune considerazioni. Trattavasi infatti di un cardiopatico scompensato in cui al salasso seguì un parziale riassorbimento di edemi e di trasudati, particolarmente evidenti per l'andamento di un trasudato pleurico destro che nei giorni successivi al salasso si ridusse notevolmente. Ora è cosa nota come il liquido d'edema ed il liquido dei trasudati sono caratteristici oltre che per la scarsezza in sostanze proteiche anche per il maggior contenuto percentuale della frazione albuminica, presentando, al contrario di ciò che succede per gli essudati di origine infiammatoria, solo minime percentuali di globuline. Ora se nel nostro caso solo il liquido trasudativo, che come vedemmo dal diminuire dei versamenti entrò in parte effettivamente in circolo, avesse avuto parte nella ricostituzione della massa plasmatica, non si dovrebbe aver avuto come si ebbe, un abbassamento del rapporto albumine: globuline, bensì un aumento di tale quoziente, dato l'apporto col ritorno in circolo del liquido trasudativo, di nuove albumine dai tessuti nel sangue.

Bisogna dunque ammettere che l'afflusso di globuline non ha a che vedere col liquido di trasudato, cavitario od interstiziale, che si convoglia nel torrente circolatorio ma ha un'altra origine, sulla cui sede però, non avendone elementi, non è possibile discutere.

Avendo fin qui esaminate le variazioni che il salasso genera sulla situa-

zione proteica del siero e conoscendo l'importanza che oggi universalmente si attribuisce alla crasi proteica nel meccanismo dell'equilibrio e degli scambi idrici fra sangue e tessuti e viceversa, dobbiamo chiederci come avvenga che nel corso delle citate variazioni si abbia una tendenza alla norma degli scambi idrici, là ove essi erano in scompenso, e cioè il riassorbimento degli edemi e l'aumento della diuresi.

Dalle antiche ricerche di Starling a quelle moderne di Govaerts, di Schade e Clausen, ed ultimamente di Krogh e della sua scuola (26), tutta una vasta serie di lavori ha dimostrato l'importanza che la pressione oncotica del siero, più o meno equilibrantesi nei capillari con la pressione idrostatica presente nei capillari stessi, ha nello scambio di liquidi fra sangue e tessuti. Secondo Schade e Clausen che ricostruirono sperimentalmente facendo uso di capillari di collodio, le condizioni teoreticamente esistenti a livello dei capillari dell'organismo, si avrebbe in condizioni normali nella prima parte del sistema capillare (parte arteriosa) là ove la pressione idrostatica del sangue è superiore a quella delle proteine del plasma, un passaggio di acqua attraverso la membrana del capillare nei tessuti, nella seconda parte, più distale del capillare (parte venosa) dove per il diminuire della pressione idrostatica si ha un maggior valore della pressione oncotica esercitata dalle proteine, un passaggio di acqua, e degli elettroliti in essa disciolti, dai tessuti nel sangue. La diminuzione della forza osmotica delle proteine plasmatiche; quale si ha spesso nelle nefropatie per perdita di proteine attraverso i reni, o l'aumento della pressione idrostatica nella parte venosa dei capillari come succede nelle insufficienze del cuore destro provocherebbero un aumento della trasudazione da un lato ed una diminuzione del riassorbimento dell'acqua dall'altro e da ciò la formazione di ristagno di liquido negli spazi interstiziali, cioè l'edema. Cionini, nel lavoro più sopra citato, ed a proposito del valore dell'iponchia sola nella genesi degli edemi ritiene però che, data la mancanza di edema in casi in cui pur persisteva netta iponchia di siero, non sia possibile imperniare unicamente sull'abbassamento della pressione oncotica del siero la patogenesi della ritenzione idrica e pensa che questa sia influenzata anche da altri fattori, diversi a seconda delle diverse condizioni morbose in cui gli edemi si presentano. Ciò non ostante, per questo autore l'iponchia, dato la sua presenza abituale in tutti quei casi in cui avevansi degli edemi, deve avere nella genesi degli edemi sempre una parte, importante. Notiamo qui però anche il grande valore ammesso da Widal e dalla sua scuola alla ritenzione del Na Cl nella genesi della ritenzione idrica, e come tali idee, seppure unilaterali, non siano prive di fondamento per spiegare le ritenzioni idriche.

Ora nei miei casi mentre io mai trovai in partenza valori bassi della pressione oncotica calcolata, neppure là ove esistevano edemi (v. in proposito i risultati della Cori) (da Cionini), riscontrai sempre iponchia in seguito a salasso, ed anzi tale iponchia si rese più manifesta in quel caso in cui si costatò un riassorbimento degli edemi, non solo ma nel corso di tale abbassamento della pressione oncotica del siero la migrazione di acqua piuttosto che dal sangue verso l'interno dell'organismo si compì dal sangue verso l'esterno con un aumento della diuresi. Questo fenomeno parrebbe stare in opposizione alle idee espresse dagli autori succitati quando però non si considerino dei fatti importantissimi i quali in seguito a salasso intervengono ad alterare la situazione idrostatica ed idrodinamica a livello dei capillari e cioè: 1) la

certa seppure lieve e temporanea diminuzione della pressione arteriosa; 2) la diminuzione intensa e stabile della pressione venosa; 3) le variazioni nel senso dell'alcalosi dell'equilibrio acido base; 4) la diminuzione di viscosità del sangue per perdita di un considerevole numero di globuli rossi oltrechè di costituenti proteici.

Tutti questi fattori ingranantisi l'uno con l'altro possono determinare sia: *a*) una diminuzione del passaggio di liquido dal sangue verso i tessuti nel primo tratto (arterioso) dei capillari, ove si rompe l'equilibrio fra pressione arteriosa tendente a far fuoriuscire liquidi dal lume vasale e pressione oncotica del siero che tende a trattenere gli stessi liquidi; *b*) maggior passaggio di liquido dagli spazi interstiziali nel lume capillare (sez. venosa) essendosi abbassata la viscosità del sangue e la pressione venosa che a tale scambio si opponevano; *c*) miglior funzionamento delle cellule proprie dei capillari con conseguente maggior regolazione degli scambi attraverso di esse e dei loro interstizi e tendenza a situazioni normali, dato che lo spostamento del pH verso la normalità favorendo una eucolloidità del protoplasma, lo rende al suo « optimum » fisiologico e permette con ciò alle cellule endoteliali il ripristino di quelle fini funzioni di filtro biologico cui sono deputate.

Questa situazione a livello dei tessuti trova inoltre nella migliorata funzionalità dell'emuntorio renale una corrispondenza immediata, che ancor più influenza i fenomeni di spostamento idrico che nell'ambito del territorio capillare generale hanno avuto il loro inizio.

Sappiamo infatti che l'eliminazione dei liquidi attraverso i glomeruli renali avviene in gran parte, come già fu dimostrato da Starling, per gioco di prevalenza della pressione arteriosa sulla pressione oncotica del siero con un meccanismo analogo a quello dimostrato da Schade e Clausen, per la trasudazione dell'acqua a livello della prima parte dell'ansa capillare.

Se ora la forza oncotica del siero si abbassa, senza che vi sieno corrispondenti diminuzioni della pressione arteriosa, si formeranno a livello del glomerulo renale condizioni di favore per la filtrazione di acqua attraverso la capsula di Bowmann.

Subito dopo il salasso, osservando i miei risultati, si vede che è appunto un tale stato di cose che si va instaurando: infatti ad una prima, scarsa e passeggera caduta della pressione arteriosa, fa seguito un ripristino pressorio sui valori preesistenti al salasso o quasi; contemporaneamente si va facendo sempre più intensa una diminuzione della pressione oncotica del siero. Vediamo infatti che questa progressivamente cala di 3 cm. nel caso 1, di 8 cm. nel caso 6. Questo solo presupposto non basta però a spiegare completamente un miglioramento di funzione in reni gravemente provati come quelli dei nefropatici da me presi in azione, qualora non si tenga conto delle migliorate condizioni di funzionalità generale instaurate dal salasso, e fra gli altri precisamente della diminuzione dell'acidosi che con la sua presenza necessariamente abbassa la velocità dei processi vitali cui il rene prende attivissima parte nella funzione eliminatrice delle scorie organiche.

Si sa che il rene infatti non solo non può essere considerato come un semplice filtro ma compie un'attivissima funzione separatrice elettiva sulle sostanze che circolando, nel sangue, lo perfondono, come io stesso dimostrai a proposito dello smescolamento renale di miscele colorate (38). Per l'intensissimo lavoro cui il rene soggiace in continuità (si pensi che consuma nell'unità di tempo 8 volte più O_2 del

cuore) esso ha bisogno di un optimum di concentrazione di ioni H nel mezzo che lo perfonde, per avere un optimum di eucolloidità dei suoi protoplasmi. Ecco perchè mi pare logico ritenere che lo spostamento dell'equilibrio acido-base, in seguito a salasso, verso i valori normali debba grandissimamente, ancor prima che altrove, giovare alla funzionalità del rene. E con una migliorata funzionalità della meccanica dei tubuli renali, che, come io già ammisi (39) sono deputati all'eliminazione dell'urea e forse di altre sostanze azotate, io mi permetterei qui di spiegare la diminuzione dell'azotemia che spesso ed in intenso grado ho riscontrata nei miei casi dopo il salasso.

Conclusioni.

Riepilogando e concludendo, negli ammalati da me presi in esame il salasso di media entità (da 440 a 610 cmc. in 7 casi, di 800 cmc. in un caso) ha avuto per conseguenza notevoli alterazioni sia del quadro clinico che dello stato chimico e fisico-chimico del sangue. Clinicamente si sono riscontrati quasi sempre immediatamente talvolta duraturi miglioramenti dello stato soggettivo, della dispnea, dei caratteri del polso, della cianosi; spessissimo si è avuto un aumento, talora considerevole, della diuresi. Una volta, in un caso in cui esistevano, si ebbe parziale riassorbimento degli edemi. La pressione arteriosa che, nella maggior parte dei casi, si trovò modicamente diminuita subito dopo il salasso, ritornò sempre ai valori di partenza 24 ore dopo. In un solo caso si mantenne stabile per un lungo periodo, una diminuzione rilevante della pressione arteriosa.

Nel sangue, mentre in partenza si costatò in quasi tutti i casi un lieve stato più o meno accentuato di acidosi, di natura probabilmente mista, gassosa e non gassosa, quasi sempre compensato, si ebbe dopo il salasso uno spostamento dell'equilibrio acido-basico verso l'alcalosi. Questo fenomeno è stato riscontrato in tutti i casi presi in esame e si dimostrò più accentuato 24 ore dopo il salasso che nei 15 minuti immediatamente successivi al salasso stesso.

Abbiamo ritenuto che questo spostamento dell'equilibrio acido-base debba ascriversi da un lato alle migliorate condizioni di circolo che permettono maggior libertà di scambi a livello degli alveoli polmonari, e con ciò una miglior eliminazione respiratora del CO_2, dall'altro in una diminuzione della introduzione in circolo di acidi fissi derivanti da alterato metabolismo, ed infine dalla maggior eliminazione renale, per miglioramento della diuresi, di valenze acide.

Nei riguardi della crasi proteica, mentre in partenza non si erano riscontrati valori dissimili dalla norma, dopo salasso si ebbe generalmente un progressivo diminuire del tasso proteico: abbiamo interpretato questo fatto come conseguenza di una intensa migrazione di liquido dai tessuti verso il sangue. Il rapporto albumine: globuline subisce dopo il salasso delle profonde modificazioni nel senso di un abbassamento nei tempi immediatamente successivi all'intervento, di un ritorno alla norma 24 ore dopo: abbiamo ammesso che ciò fosse dovuto alla penetrazione in circolo di un eccesso di globuline dapprima, di una maggior quantità di albumine in seguito.

Conseguenza dell'ipoproteinemia è un abbassamento, spesso molto forte, della pressione oncotica del siero; abbiamo visto come questa diminuzione

dei tessuti nel sangue favorisce invece un miglior funzionamento del rene con un aumento della diuresi.

Il salasso infine, sia per l'aumento della diuresi, sia per il miglioramento che induce nel metabolismo generale, diminuendo il tasso dell'azoto residuo del sangue esplica un'attività svelenatrice dell'organismo.

L'imponenza dei fenomeni reattivi suddescritti costatati anche dopo modiche sottrazioni di sangue (440 cmc.) ci fa ritenere non esser necessario che il salasso sia imponente per esplicare una valida azione terapeutica, salvo forse condizioni speciali quali l'edema polmonare acuto (Grasso 20-bis) in cui, non avemmo occasione di sperimentare.

RIASSUNTO.

L'autore ha studiato in 8 casi (6 nefropatie, un arteriosclerotico, un cardiaco scompensato) l'effetto del salasso. Accanto a sintomi di miglioramento clinico ha costatato: scarse variazioni della pressione arteriosa (ripristino ai valori di partenza dopo breve diminuzione), aumento della diuresi, talora diminuzione degli edemi.

Nel sangue, la ricerca condotta sul pH e sulla R. A., ha dimostrato sempre uno spostamento dell'equilibrio acido-base verso l'alcalinità.

La crasi proteica ha segnato, sia 15 minuti, che 24 ore dopo il salasso: *a)* una progressiva diminuzione della proteinemia; *b)* una diminuzione in primo tempo ed un ritorno alla norma in secondo tempo del rapporto albumine:globuline; *c)* una progressiva caduta della pressione oncotica del siero.

L'azotemia dopo il salasso si presentò quasi sempre diminuita.

Roma, ottobre 1933.

BIBLIOGRAFIA.

1. BALD. Am. J. of Physiol., vol. 81, pag. 222, giugno 1927.
2. BEARD, WILSON, WEINSTEIN e BLALOCK. J. of Clin. Journ., vol. II, n. 2, pag. 291-309, marzo 1932.
3. BEARD e BLALOCK. Ibid., vol. II, n. 2, pag. 249, 265.
4. BENNETT. J. Biol. Chem., vol. 69, pag 675, agosto 1926.
5. BERNARD. *La Saignée.* G. Doin, éd., Parigi, 1924.
6. BONOMO. Annali it. di Chirurgia, vol. 8, 1929.
7. BIANCALANA. Boll. Soc. It. Biol. Sper., vol. 4, pag. 19-23, gennaio 1929.
8. BLUM, DELAVILLE, COULAERT. Cpt. r. Soc. de Biol., vol. 93, pag. 701-702, 10 luglio 1925.
9. CARNOT e RATHERY. Paris Médical, 25 settembre 1920.
10. CARRIER, LEE, WIPPLE. Am. J. of Physiol., vol. 61, pag. 138-148, giugno 1922.
11. CHEVALLIER e TRABOUYER. Cpt. r. Soc. de Biol., vol. 107, pag. 1129-1130, 1931.
12. CIONINI. Arch. p. le Sc. Med., vol. 56, pag. 1-60, gennaio 1932.
13. DALE e HARTLEY. Bioch. Journal, vol. 10, 1916 (citato da RONDONI).
14. DELORE. Arch. d. mal. des Rleins, vol. 2, 1925.
15. DOER e BERGER. Ztsch. f. Hygiene, vol. 93 a 96, 1922-1923 (citato da RONDONI).
16. DOI. J. of Physiol., vol. 56, pag. 1, maggio 1921.
17. GELERA. *L'equilibrio acido basico dell'organismo ecc.* I. E. S., Milano, 1927.
18. GESELL. J. Am. Med. Ass., vol. 91, pag. 1256-1259, 27 ott. 1928.
19. GESELL, BLAIR, TROTTER. Am. J. of Physiol., vol. 61, pag. 399-411, agosto 1922.
20. GESELL, KRUEGER, GORHAM, BERNTHAL. Am. J. of Physiol., vol. 94, pag. 365-386, agosto 1930.

20-bis. GRASSO. Forze Sanitarie, pag. 180, 30 gennaio 1933.

21. HAGGARD e HENDERSON. J. of biol Chem., vol. 43, n. 1, 1920.
22. HENDERSON L. J. Ergebn. der Phys. di Asher e Spiro, vol. 9, 1909 (citato da RONDONI).
23. HENDERSON e HAGGARD. J. of Am. Med. Ass., vol. 78, pag. 697-704, marzo 1922.
24. HIROTA. J. of Biochem., vol. 9, pag. 87-102, aprile 1928.

25. KERR. J. of Chem., vol. 67, pag. 689, marzo 1926.
26. KROGH. *Anatomie u. Phys. der Capillaren.* Springer, Berlino, 1924.
27. JOHSTON e WILSON. J. Biol. Chem., vol. 85, pag. 727-741, feb. 1930.
28. LICHTWITZ. Klin. Wochsch., vol. 5, pag. 179, 1923.
29. NEUMANN. Arch. Klin. Chir., vol. 165, pag. 425-449, 1931.
30. PARHON e DEREVICI. Cpt. r. Soc. de Biol., vol. 104, pag. 437-440, 30 maggio 1930.
31. PEABODY. Arch. of int. Med., vol. 16, pag. 236, 1914.
32. PISA. Policlinico, Sez. Medica, anno 38, 1931.
33. RONDONI. *Elementi di Biochimica.* U.T.E.T., Torino, 1928.
34. RADICE. Morgagni, vol. 70, pag. 1665-1689, 5 agosto 1928.
35. ROUSSEN e GALLOT. Cpt. r. Soc. de Biol., vol. 96 ,pag. 34, 14 gen. 1927.
36. SALVESEN. Acta med. Scand., vol. 69, pag. 126-186, 1928.
37. SCHADE. *Die Physikalische Chemie in der inn. Med.* Lipsia, 1923.
38. STEFFANUTTI. Pflügers Arch. f ges. Phys., vol. 226, pag. 148-163, 1930.
39. STEFFANUTTI. Policlinico, Sez. Medica, anno 39, 1932.
40. SCOTTI-DOUGLAS e GALLONE. Atti e Mem. Soc. Lomb. di Med., vol. 1, pag. 87-99, 24 febbraio 1933.
41. TATUM. J. Biol. Chem., vol. 41, pag. 59, gennaio 1920.
42. TSUDA MINORU. Okoyama Igak Kasshi, vol. 444, pag. 364-374, 1932
43. VIALE. Cpt. r. Soc. de Biol., vol. 99, pag. 1436-1437, 9 nov. 1928.
44. VILLARET, SAINT-GIRONS, BOSVIEL. Paris Médical, 7 aprile 1923
45. VEIL. Kl. Wochsch., vol. 46, pag. 2176, 1922.
46. VINCENT et DARQUIER. Les sciences méd., 15 dic. 1923.
47. WALLACE. Arch. of int. Med., 1921 (citato da GELERA).

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. F. GALDI.

L'azione dell'acido cloridrico sulla glicemia negli epatici.

Dott. A. MASSIMO MICHELAZZI, assistente.

Il problema dell'esistenza di correlazioni funzionali e anatomiche tra le diverse attività di un organo riguarda in particolare modo quelle ghiandole che sono nello stesso tempo provviste di una funzione esocrina e di una funzione endocrina.

Questa evenienza, che si verifica nella maniera più evidente e meglio nota nel pancreas, ha suscitato, fino dalla scoperta del Langherans, una quantità di osservazioni e di discussioni, alcune a favore di possibili correlazioni anatomiche o funzionali tra la parte esocrina ed endocrina dell'organo, altre invece in favore dell'invariabilità, della perennità del tessuto insulare.

Il Laguesse, al quale si deve di avere per primo intravisto negli isolotti scoperti del Langherans gli organi della secrezione interna pancreatica, fu il primo e più valido sostenitore dell'esistenza di correlazioni anatomiche tra le due sezioni del pancreas.

Egli, in una serie di pubblicazioni iniziata nel 1893, descriveva nello studio degli isolotti delle immagini di continuità col tessuto acinoso, ciò che porterebbe a ritenere l'esistenza di uno stato di transizione tra la forma acinosa a secrezione esterna e la forma insulare a secrezione interna.

Ma il Laguesse andò ancora più oltre nelle sue osservazioni e accanto a questa fase acino-insulare ne descrisse un'altra, fase insulo-acinosa, rappresentante la serie inversa di passaggio tra l'insula e l'acino.

A sostegno della tesi del Laguesse vennero intraprese alcune ricerche sperimentali con l'intento di potere osservare delle variazioni nella grandezza o nel numero degli isolotti in seguito a condizioni capaci di stimolare il lavoro dell'organo insulare. Lewaschew, Statkewitsch, Orru-Efisio, Dale, Swale-Vincent, Thompson, Marrassini, constatarono, in seguito a vari procedimenti sperimentali, delle modificazioni del tessuto insulare che deporrebbero in senso favorevole alla tesi sostenuta dal Laguesse.

Se però le prove della reversibilità dei due tessuti parevano tali da potere affermare su solide basi la teoria del cosidetto « balancement » di Laguesse, le dimostrazioni istologiche del Laguesse stesso e i risultati sperimentali trovavano ciò non pertanto degli accaniti oppositori.

In primo luogo deve citarsi il Diamare, in ciò seguito da numerosi AA. italiani e stranieri.

Il Diamare infatti, studiando gli isolotti in diverse classi di vertebrati, ammise la loro funzione endocrina, ma negò recisamente la possibilità di trasformazioni reciproche dei tessuti ghiandolari.

Gli isolotti starebbero al tessuto endocrino, per esprimerci con un paragone dello stesso Diamare, come le ghiandole paratiroidi interne stanno alla tiroide. Esse sono situate nell'interno del tessuto tiroideo, ma ne sono distinte anatomicamente e funzionalmente.

Questa teoria chiamata dal Curtiss « della *perennità degli isolotti* » ebbe un seguito assai più largo di quella del Laguesse e in favore di essa si schierarono specialmente numerosi AA. italiani, tra cui ricordiamo Massari, Giannelli, Vicentini, Vassale, ecc.

Nel senso della perennità degli isolotti parlerebbe in maniera indiscutibile l'osservazione che in alcuni pesci (teleostei) gli isolotti sono separati dal tessuto acinoso da una spessa capsula anche quando sono immersi nel tessuto esocrino stesso.

A tale proposito, di recente, Bierrj e Kollmann hanno dimostrato che, se tali rapporti esistono nel pesce adulto, nel giovane si può osservare che insieme al tessuto insulare, nello stesso spazio capsulare, esiste anche del tipico tessuto acinoso per cui non potrebbe essere del tutto negata, secondo questi AA., la possibile reversibilità del tessuto acinoso nell'insulare, mentre non apparirebbe affatto dimostrata la fase di trasformazione insulo-acinosa.

Dal campo anatomico-morfologico la ricerca fu portata in quello istopatologico, e si ricercarono nel pancreas dei diabetici delle lesioni eventuali degli isolotti, capaci di rendere ragione della malattia.

Accanto però a numerosi casi di diabete in cui furono riscontrate lesioni anatomiche insulari (Opie, Ssobolew, Gentes, Weichselbaum e Stangl, Curtiss, Lanceraux, Laguesse, Thomas e Delamare) apparivano alcune constatazioni bene documentate, nelle quali veniva recisamente affermato che in numerosi casi di diabete il pancreas (insule ed acini), risultava indenne da qualsiasi lesione. (Schmidt, Sauerbeck, Von Hansemann, Herxheimer, Gutmann, Karakascheff).

La giustezza delle osservazioni ora riportate si inquadra con le nostre attuali nozioni, in quanto è ormai dimostrato che nel diabete, anche in casi

molto gravi, spesso non si riscontra alcuna lesione a carico degli isolotti, i quali anzi possono presentarsi anche più numerosi della norma.

Stabilita però, in base alle ricerche sperimentali oltre che a quelle cliniche, l'importanza dell'organo insulare nella regolazione del ricambio dei carboidrati, e quindi nella genesi del diabete, dovevano ricercarsi, per rendere comprensibili i reperti negativi osservati nel pancreas dei diabetici, altre possibili cause capaci di modificare, o di rendere inattivo o comunque insufficente, il secreto interno del pancreas, l'insulina.

Il Laguesse ricorse allora alla sua teoria del « balancement » ammettendo un arresto nel rinnovamento del tessuto endocrino da parte di quello acinoso, un arresto cioè nella fase acino-insulare, conseguenza di lesioni anatomiche del tessuto acinoso. Per opera della mancata rinnovellazione degli acini negli isolotti, ne deriverebbe che gli isolotti, sforzati dal loro continuo lavoro, non potrebbero più esplicare attivamente la loro funzione, e non venendo suppliti da nuove formazioni insulari di sostanza acinosa, si manifesterebbe la sindrome diabetica.

In conclusione le due sezioni, esocrina ed endocrina del pancreas, sarebbero intimamente connesse e dalla lesione dell'una o dell'altra ne deriverebbe il diabete.

I due parenchimi, esocrino ed endocrino, devono, secondo Laguesse, essere riguardati come due parti di un tutto unico, di cui ciascuna, anatomicamente e funzionalmente ben distinta, si rinnova continuamente a spese dell'altra.

Le ricerche di istologia normale, di istologia patologica e sperimentale conducono insomma a dividere l'argomento delle correlazioni tra le sezioni esocrina ed endocrina del pancreas in due campi, uno sostenuto dal Laguesse e dai suoi seguaci, partigiani del cosidetto « balancement », inteso almeno come trasformazione di acini in insule, l'altro, sostenuto specialmente da autori italiani (Diamare, Giannelli, Massari, ecc.) che affermano l'invariabilità, la perennità, la completa indipendenza morfologica e funzionale delle isole di Langherans.

Rivolte allo studio dei rapporti tra la secrezione interna ed esterna del pancreas, furono istituite ricerche sull'uomo, intese a saggiare il comportamento del secreto esterno pancreatico nei diabetici da un lato, e dall'altro l'attività esplicata dall'insulina sulla secrezione esterna del pancreas.

Per quanto riguarda la secrezione pancreatica esterna nei diabetici non tutti gli autori sono concordi nelle osservazioni. Gravilo e Paraschevesco, Hernando, Labbé e Richard, Bettoni, avrebbero riscontrato una notevole diminuzione del secreto pancreatico esterno.

Krieger, Deutsch e Drost non potettero per contro mettere in evidenza sensibili deviazioni dalla norma.

Un terzo gruppo di autori ammette infine che nei diabetici sia osservabile una diminuzione della secrezione esterna pancreatica, ma non costante, e variabile a seconda dei vari fermenti.

Per quanto si riferisce all'azione esplicata dall'insulina sulla secrezione esterna del pancreas non si hanno molte notizie.

Collazo e Dobreff potettero osservare, nei cani operati di fistola pancreatica, un aumento del secreto per opera dell'insulina, mentre invece Villaret

e Bezançon in un uomo portatore di fistola pancreatica non constatarono modificazioni notevoli, in seguito ad iniezione di 15 U. di insulina.

Fonseca e Trincao, in condizioni di esperimento analoghe a quelle del Villaret e Besançon, non osservarono modificazioni del secreto nella somministrazione di insulina a digiuno, mentre invece ottennero un aumento evidente della tripsina e della diastasi, associando all'insulina un pasto misto.

Deutsch e Drost constatarono, esplorando la funzionalità pancreatica per mezzo di una sondina duodenale, un aumento del potere enzimatico del succo duodenale.

Il Bettoni potè osservare che i valori dell'amilasi erano, in tutti i casi osservati, assai al disotto dei valori degli individui normali, mentre durante il trattamento insulinico il potere amilolitico dimostrava una netta tendenza all'aumento, fino a raggiungere dei valori tripli e quadrupli di quelli antecedenti al trattamento insulinico. Questo comportamento, secondo l'A., verrebbe a confermare l'esistenza di effettive correlazioni funzionali tra le due secrezioni pancreatiche.

Sperimentalmente, Mansfeld e Szirtes avrebbero potuto osservare che, in seguito all'isolamento della coda del pancreas, avvengono nell'epitelio tubulare delle trasformazioni istologiche, con produzione di elementi cellulari a carattere embrionale, mentre si nota un aumento della tolleranza per gli idrati di carbonio.

De Takats e Nathanson, isolando la coda del pancreas, hanno potuto confermare i risultati di Mansfeld, ed hanno potuto vedere inoltre che, accanto all'aumentata tolleranza per i carboidrati, si rendeva manifesto un aumento della distasi nel sangue.

Con tali esperienze i due autori venivano a rafforzare il concetto dell'esistenza di stretti rapporti tra i due parenchimi pancreatici.

A più esattamente definire i rapporti tra secrezione pancreatica esterna ed interna, Epstein, seguito da numerosi AA., iniziò delle esperienze, studiando in vitro ed in vivo l'azione della tripsina sull'insulina.

In vitro l'insulina sarebbe inattivata dalla tripsina e tale meccanismo di inattivazione si esplicherebbe anche in vivo per il passaggio della protipsina attraverso ai capillari pancreatici, i quali sono appunto permeabili a questa sostanza.

Seguendo questo indirizzo Epstein iniettò della tripsina nell'arteria pancreatico duodenale di un cane, ed ottenne un'iperglicemia. Se invece insieme alla tripsina iniettava, sempre nell'a. pancreatico-duodenale, della safranina, otteneva un abbassamento della glicemia che egli interpretava come dipendente dal fatto che la safranina si fissa intimamente con la tripsina ed impedisce perciò l'azione neutralizzante di quest'ultima sull'insulina.

Il tasso insulinico verrebbe così ad essere in dipendenza della maggiore o minore secrezione di tripsina e dell'intensità del suo passaggio attraverso i capillari pancreatici.

Dimostrato pertanto che le due secrezioni pancreatiche, esterna ed interna, riescono ad influenzarsi vicendevolmente, e più specialmente l'esterna riesce a regolare quella interna, si è voluto vedere da numerosi AA. se, eccitando in qualche modo la secrezione pancreatica esterna, ne potesse conseguire anche una stimolazione consensuale della secrezione interna con riduzione del tasso glicemico.

Furono a tale scopo sperimentati gli eccitatori fisiologici della secrezione pancreatica, e cioè la secretina e l'acido cloridrico.

Con iniezioni endovenose di secretina non vennero ottenuti risultati univoci.

Mellamby, Pariset, Delezenne, non potettero constatare modificazioni del tasso glicemico mentre invece Abelous e Goula, Lambert e Hermann mettevano in evidenza una fase transitoria iperglicemizzante, seguita da una seconda fase di lieve ipoglicemia. È da notare a tale proposito che Hermann otteneva con la secretina le lievi variazioni del tasso glicemico ora ricordate anche dopo l'ablazione del pancreas; ciò che indurrebbe a ricercare un altro meccanismo iper- e ipoglicemizzante che dagli AA. non viene però valutato.

Troteano nei cani, in cui iniettava della secretina per via endovenosa, ottenne una netta ipoglicmia, di breve durata, che egli interpretò col meccanismo di una stimolazione dell'apparato insulare del pancreas. Queste ricerche di Troteano però non sono del tutto discordi a quelle di Lambert e Hermann, in quanto il Troetano ottenne la fase ipoglicemica, negli esami praticati dopo mezz'ora dell'iniezione di secretina, quando cioè anche Lambert e Hermann ottenevano un abbassamento lieve del tasso glicemico in confronto alla breve fase iperglicemica, osservabile nel primo quarto d'ora.

Il Fieschi, iniettando a dei cani, per un periodo di trenta giorni, della secretina preparata col metodo di Bayliss e Starling ottenne un aumento notevolissimo della tolleranza verso gli idrati di carbonio.

Una diminuzione del tasso glicemico, dopo somministrazione di secretina fu pure constatata da Oehme e Wimmers, Penaut e Simmonet, ecc.

Le discordanze osservate dai vari autori sul comportamento della glicemia dopo iniezioni di secretina, sembrerebbero legate all'impiego di prodotti non esenti da impurità.

Così in alcune secretine non purificate fu riscontrata dell'istamina, alla quale si riconosce oggi un'azione modificatrice del tasso glicemico e precisamente una breve fase iperglicemica, seguita da un'altra con abbassamento della glicemia. Con una secretina estremamente purificata, dotata di alto potere succagogo, Zunz e La Barre non potettero constatare un abbassamento del tasso glicemico, per cui gli AA. rimasero molto perplessi, di fronte anche ai risultati di altri, nell'affermare l'esistenza di correlazioni funzionali fra secrezione esocrina ed endocrina del pancreas.

I risultati non concordi circa l'azione della secretina sulla glicemia indussero numerosi AA. a vedere se l'eccitatore fisiologico principale della secrezione pancreatica, l'acido cloridrico, fosse ugualmente dotato di potere ipoglicemizzante.

L'azione succagoga pancreatica dell'HCl è ormai indiscussa, mentre invece sorsero vivaci dissensi sulla modalità di azione dell'HCl e cioè se esso esplicasse la sua azione per via umorale, attraverso la formazione della secretina, ovvero per via nervosa riflessa.

È stato infatti dimostrato che l'eccitamento del vago provoca in abbondanza secrezione pancreatica, ma accanto a questo fatto è stato riconosciuto che l'acido cloridrico, pervenuto nel duodeno, può dare luogo ad abbondante secrezione anche quando siano stati recisi i vaghi e i due simpatici, quando sia stato separato il bulbo dal midollo, o infine anche quando vengono aspor-

tati il plesso solare o quello mesenterico superiore (Wertheimer e Lesage, Czarnecki).

Lo stato attuale della questione è in favore dell'azione umorale; l'HCl, pervenuto nel duodeno, provocherebbe, agendo sulla mucosa, la formazione di secretina la qual determinerebbe la scarica di succo pancreatico.

Freud e Saadi Nazim sperimentarono per i primi l'azione dell'HCl sul pancreas. Essi, introducendo mediante sonda dell'HCl nello stomaco di cani, constatarono una diminuzione del tasso glicemico che si iniziava dopo 15' ed era ancora presente dopo 120'.

Gley e Hazard, nell'intento di controllare le ricerche di Freud e Saadi Nazim, prelevarono del sangue dalla vena pancreatica, dopo introduzione duodenale di HCl. Il sangue veniva quindi centrifugato ed il siero iniettato ad altri cani, nelle vene mesenteriche.

Come risultato fu ottenuta una glicemia inferiore alla norma.

Anche innestando la vena pancratico-duodenale alla splenica di un altro cane, fu pure ottenuta ipoglicemia dopo instillazione di HCl nello stomaco.

Questi stessi AA. ottennero una manifesta, ma transitoria ipoglicemia, anche nei cani in precedenza surrenalectomizzati, nei quali, per effetto della sola surrenalectomia, si aveva un modesto e duraturo abbassamento del tasso glicemico.

Zunz e La Barre, seguitando tale indirizzo di ricerche, hanno eseguito un'anastomosi fra la vena pancreatica di un cane e la vena giugulare di un altro; quindi hanno instillato nel duodeno del primo una soluzione all'8 ‰ di HCl. Orbene nel secondo cane fu potuto riscontrare un abbassamento del tasso glicemico, e tale ipoglicemia sarebbe in rapporto con la maggiore o minore attività secretiva degli acini ghiandolari del primo animale.

L'introduzione di soluzione fisiologica, anzichè di HCl, nel duodeno non provoca modificazione della glicemia per mancanza di formazione di secretina; lo stato ipoglicemico inoltre, sarebbe sempre provocabile anche dopo la resezione dei vaghi.

Le risultanze sperimentali di questi autori indussero Coelho e Oliveira a tentare tali esperienze sull'uomo. Infatti nella maggioranza dei soggetti presi in esame, indenni da lesioni o comunque da qualsiasi disturbo a carico del tubo digerente, del fegato, o del pancreas, osservarono come la instillazione di HCl determinava un abbassamento del tasso glicemico, osservabile in quattordici soggetti su venti esaminati; in quattro non ottennero modificazioni sensibili, in due iperglicemia. Si provocava anche una secrezione esterna pancreatica più cospicua, con aumento dell'amilasi e della tripsina.

Boattini ha esperimentato l'azione dell'HCl, introdotto per os, sul tasso glicemico dei diabetici e degli individui sani non presentanti disturbi dell'apparato digerente.

I risultati del Boattini possono compendiarsi in quanto segue: negli individui normali non sono stati ottenuti abbassamenti molto sensibili della glicemia, mentre questi sono stati notevoli nei diabetici e particolarmente nelle curve a digiuno, più che nelle curve dopo somministrazione di glucosio e HCl.

Conti, recentissimamente, ha eseguito ricerche simili sui diabetici e su individui immuni da disturbi dell'apparato gastro-intestinale. Egli sommi-

nistrava per via orale 90-100 gocce di HCl officinale oppure 30-40 cmc. di una soluzione di HCl allo 0,50 %.

In due casi inoltre eseguì la introduzione diretta di HCl, nella quantità di 60 cmc. di una soluzione al 2 ‰, nel duodeno.

Adoperando ambedue le tecniche, egli è pure riuscito a mettere in evidenza una depressione notevole del tasso glicemico; lieve nei soggetti non diabetici, manifesta in quelli diabetici e sopratutto nelle curve praticate a digiuno. Queste ricerche concordano con i risultati del Boattini, ad eccezione di una maggiore attività ipoglicemizzante constatata dal Conti nelle curve con HCl e glucosio.

Il Conti inoltre ha potuto vedere due altri fatti e cioè in un individuo ha notato che l'atropina non modifica la curva glicemica da HCl, e così pure l'azione ipoglicemizzante di questa sostanza non viene influenzata dalla pilocarpina nella dose di 1 ctgr.

Il sospetto che la ipoglicemia da HCl riconoscesse una genesi extrapancreatica ha indotto il Conti ad osservare in un cane il comportamento della glicemia da HCl dopo ablazione del pancreas.

In tali condizioni egli avrebbe potuto vedere, sebbene le sue esperienze siano state condotte solamente su di un cane, che l'ipoglicemia non si avvera più.

Giunti al termine dell'esposizione dei fatti sperimentali, anatomici e clinici a favore o contro l'esistenza di correlazioni tra le due secrezioni pancreatiche, possiamo dire che i fatti comprovanti l'esistenza di detti rapporti, specialmente dal punto di vista funzionale, sono più numerosi di quelli che la negano.

Le ricerche di ordine clinico sui rapporti tra secrezione pancreatica esterna e diabete e tra insulina e secrezione pancreatica esterna; le ricerche di ordine morfologico sull'embrione, sugli animali, sull'uomo; le ricerche sperimentali tendenti a dimostrare un'azione della tripsina sull'insulina, in vitro e in vivo; quelle dimostranti un'azione ipoglicemizzante di potenti stimolatori della funzionalità pancreatica esterna, come la secretina o l'HCl; le ricerche cliniche, infine, sull'azione ipoglicemizzante dell'HCl nei diabetici, concorrono a documentare che tra il tessuto endocrino del pancreas e quello esocrino esistono indubbiamente dei rapporti.

Poichè gli AA., che fino ad oggi hanno esperimentato nell'uomo l'azione dell'HCl sulla glicemia, si sono rivolti esclusivamente ai soggetti diabetici, io mi sono proposto, nella presente nota, di ricercare se anche negli individui affetti da varie forme di lesioni epatiche, esistesse ben dimostrabile l'azione ipoglicemizzante dell'HCl, fisiologico eccitatore della secrezione pancreatica.

Per ogni individuo sottoposto a studio sono state eseguite quattro curve glicemiche e precisamente:

1) dopo somministrazione di glucosio;
2) dopo somministrazione di glucosio e di acido cloridrico;
3) dopo somministrazione di sola acqua;
4) dopo somministrazione di solo acido cloridrico.

La quantità di glucosio più spesso adoperata è stata di 100 gr. e quella di acido cloridrico di 80 gocce della soluzione officinale.

All'individuo a digiuno dalla sera precedente, si somministrava il glucosio disciolto in circa 200 gr. di acqua, quindi, subito dopo, si faceva bere l'acido cloridrico in scarsa quantità di acqua.

La determinazione quantitativa del glucosio del sangue è stata eseguita col metodo di Hagedorn-Jensen.

OSSERVAZIONI.

OSSERVAZIONE I. — P. Adelindo, di anni 56. Colangiolite in soggetto affetto da epatite cronica malarica.

Precedenti tubercolari nella famiglia.

A 41 anni contrasse l'infezione malarica. Entra in Clinica il 24-XII-1932 ammalato da 12 giorni circa con febbre discreta e ittero.

E. O. Ittero intenso. Fegato aumentato di volume, duro, scarsamente dolente. Milza palpabile e dura.

Presenza di urobilina e di pigmenti biliari nelle urine.

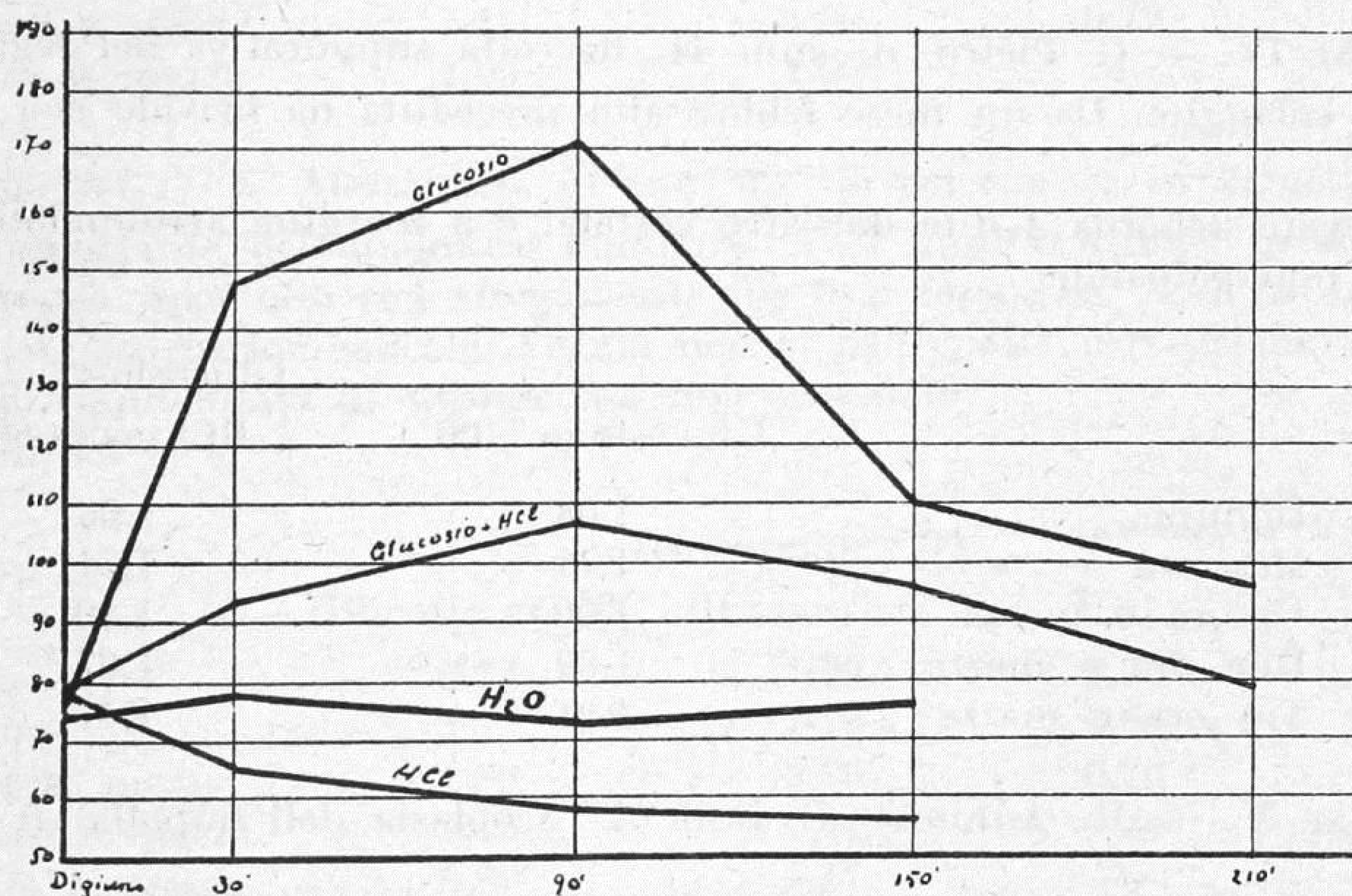
Reaz. di H. v. di Bergh +++ ind. e dir. Res. glob. Mn. 0,40.

	Glucosio gr. 100	Glucosio gr. 100 HCl gocce 80	HCl gocce 80
Digiuno	1,00	0,91	1,32
Mezz'ora	1,26	1,07	1,24
Un'ora e mezzo	1,40	1,07	1,26
Due ore e mezzo	1,19	0,91	1,23
Tre ore e mezzo	1,19	0,90	1,20

OSSERVAZIONE II. — C. Alfredo, di anni 43. Epatite cronica con periepatite e polisierosite.

Senza notevoli precedenti anamnestici, l'infermo soffre da circa un anno di senso di peso dell'epigastrio e di notevole dimagramento.

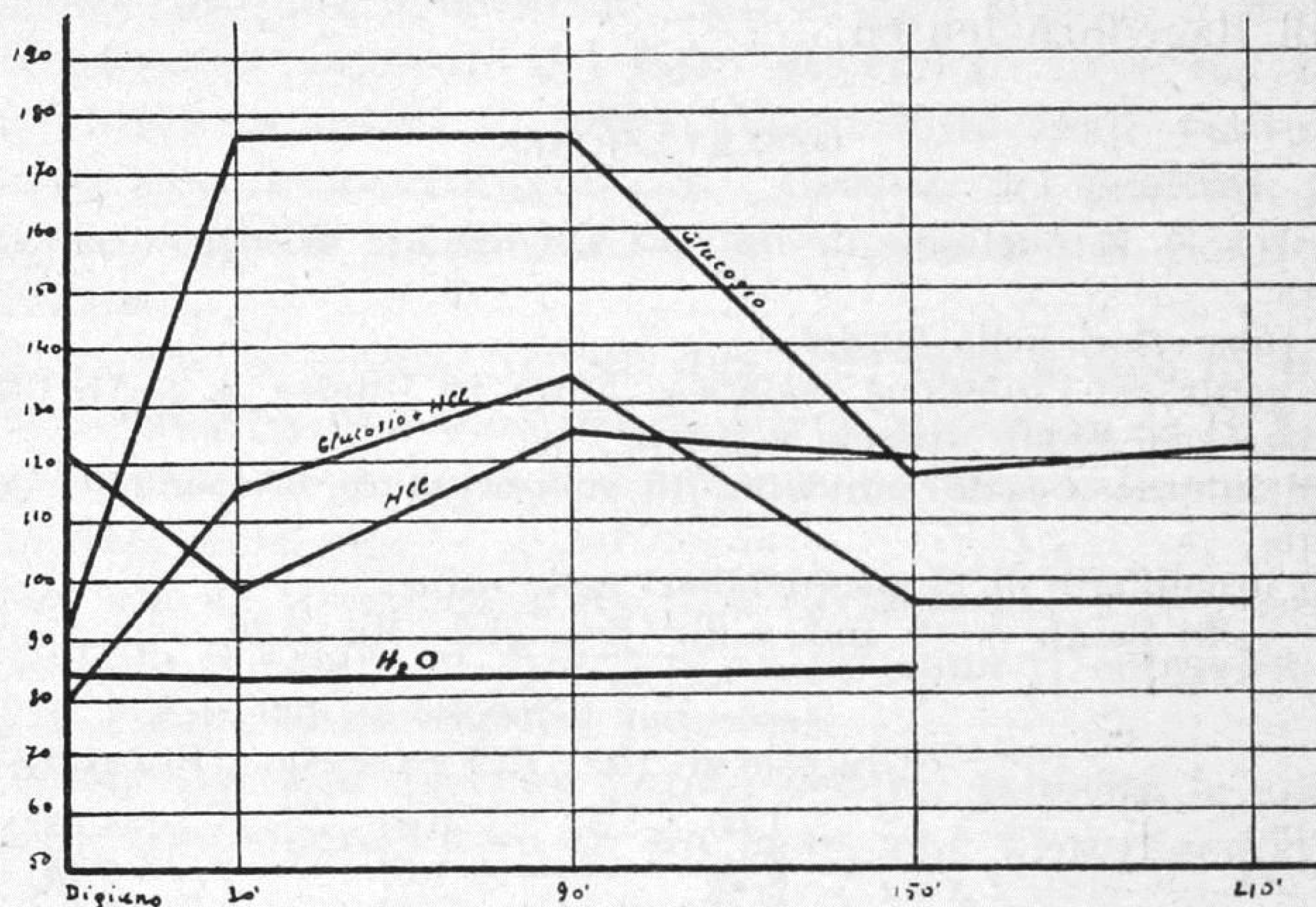
E. O. Estesa calcificazione pleurica a sinistra. Addome con scarso liquido. Fegato debordante 4 dita dall'arco costale, duro. Milza non palpabile.



	Glucosio gr. 70	Glucosio gr. 70 HCl gocce 60	H_2O	HCl
Digiuno	0,77	0,79	0,75	0,78
Mezz'ora	1,48	0,93	0,78	0,65
Un'ora e mezza . . .	1,71	1,07	0,73	0,58
Due ore e mezza . .	1,10	0,96	0,76	0,56
Tre ore e mezza . .	0,96	0,80	—	—

OSSERVAZIONE III. — C. Rizieri, di anni 19. Cirrosi epato-pericarditico (Morbo di Pick). Pericardite con paracentesi del pericardio a 13 anni.

E. O. Febbre. Pleurite bilaterale. Sinfisi pericardica. Mediastinite. Ascite voluminosa. Fegato molto grande, duro, a margine tagliente. Milza non palpabile.



	Glucosio gr. 100	Glucosio gr. 100 HCl gocce 80	H_2O	HCl
Digiuno	0,93	0,81	0,84	1,21
Mezz'ora	1,76	1,15	0,83	0,99
Un'ora e mezza . . .	1,76	1,34	0,83	1,25
Due ore e mezza . .	1,17	0,96	0,84	1,20
Tre ore e mezza . .	1,22	0,96	—	—

OSSERVAZIONE IV. — C. Pietro, di anni 44. Raccolta suppurativa del fegato.

A 30 anni colangite. Da un mese febbre alta preceduta da brivido e a carattere remittente.

E. O. Il fegato deborda 4 dita dall'arco costale; è a margine arrotondato, non duro, dolente. Milza non palpabile.

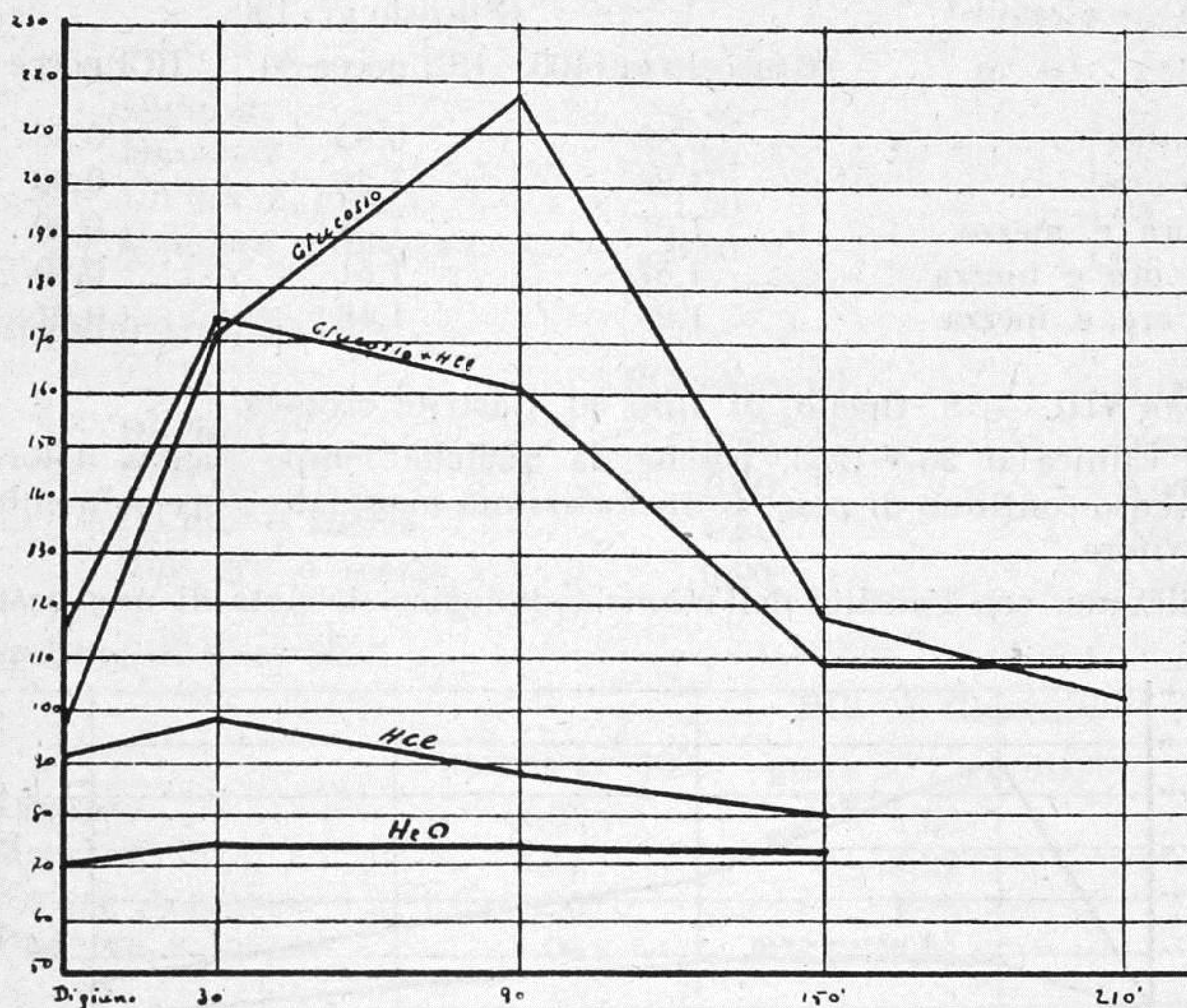
	Glucosio gr. 100	Glucosio gr. 100 HCl gocce 80
Digiuno	1,04	1,06
Mezz'ora	1,71	1,81
Un'ora e mezza	1,90	1,80
Due ore e mezza	1,69	1,67
Tre ore e mezza	1,21	1,11

OSSERVAZIONE V. — M. Antonio, di anni 64. Neoplasia dell'ampolla di Water. Sclerosi epatica.

Padre morto per affezione neoplastica a una guancia. Verso l'agosto del 1932 cominciò a notare che le urine si facevano più scure e in seguito si accorse di una incipiente colorazione itterica della cute. Entra in Clinica il 13-II-1933.

E. O. Assenza di febbre, ittero intenso. Il fegato deborda di 2 dita dall'arco costale, è duro, a bordo tagliente, modicamente dolente. Milza un po' aumentata di volume.

Urine: pigm. bil., urob., e acidi bil. presenti.
Reazione di H. v. di Bergh +++ ind. e dir. Res. glob. min. 0,44.



Glucosio gr. 90

	Glucosio gr. 90	HCl gocce 80	H_2O	HCl
Digiuno	0,98	1,16	0,70	0,92
Mezz'ora	1,71	1,73	0,73	0,98
Un'ora e mezza . . .	2,17	1,61	0,73	0,88
Due ore e mezza .	1,17	1,09	0,72	0,80
Tre ore e mezza . .	1,03	1,09	—	—

Osservazione VI. — S. Alessandro, di anni 52. Cirrosi epatica in soggetto luetico.

Nulla di importante nell'anamnesi familiare. A 37 anni contrasse la malaria.

E. O. Apiressia. Ipofonesi con sfregamenti alle basi toraciche. Addome batraciano con esteso reticolo venoso periombelicale. Fegato non si palpa; alla percussione appare ridotto di volume. Milza aumentata di volume ma non palpabile.

W. R. e Müller ++++.

Glucosio gr. 100

	Glucosio gr. 100	HCl gocce 80	H_2O	HCl
Digiuno	0,74	1,09	0,70	1,08
Mezz'ora	1,74	1,79	0,84	1,07
Un'ora e mezza . . .	1,86	2,00	0,76	1,04
Due ore e mezza . .	1,19	1,14	0,74	0,96
Tre ore e mezza . .	0,87	1,11	—	—

Osservazione VII. — M. Gino, di anni 45. Cirrosi atrofica di Morgagni-Laennec.

Anamnesi familiare senza importanza. Sofferente per diversi anni di colite; 5 mesi prima dell'ingresso in Clinica, avvenuto il 5-V-1933, comparve diarrea persistente; si manifestarono edemi agli arti inferiori e poi aumento di volume dell'addome.

E. O. Edemi cospicui agli arti inferiori. Al torace sfregamenti diffusi. Addome volumi-

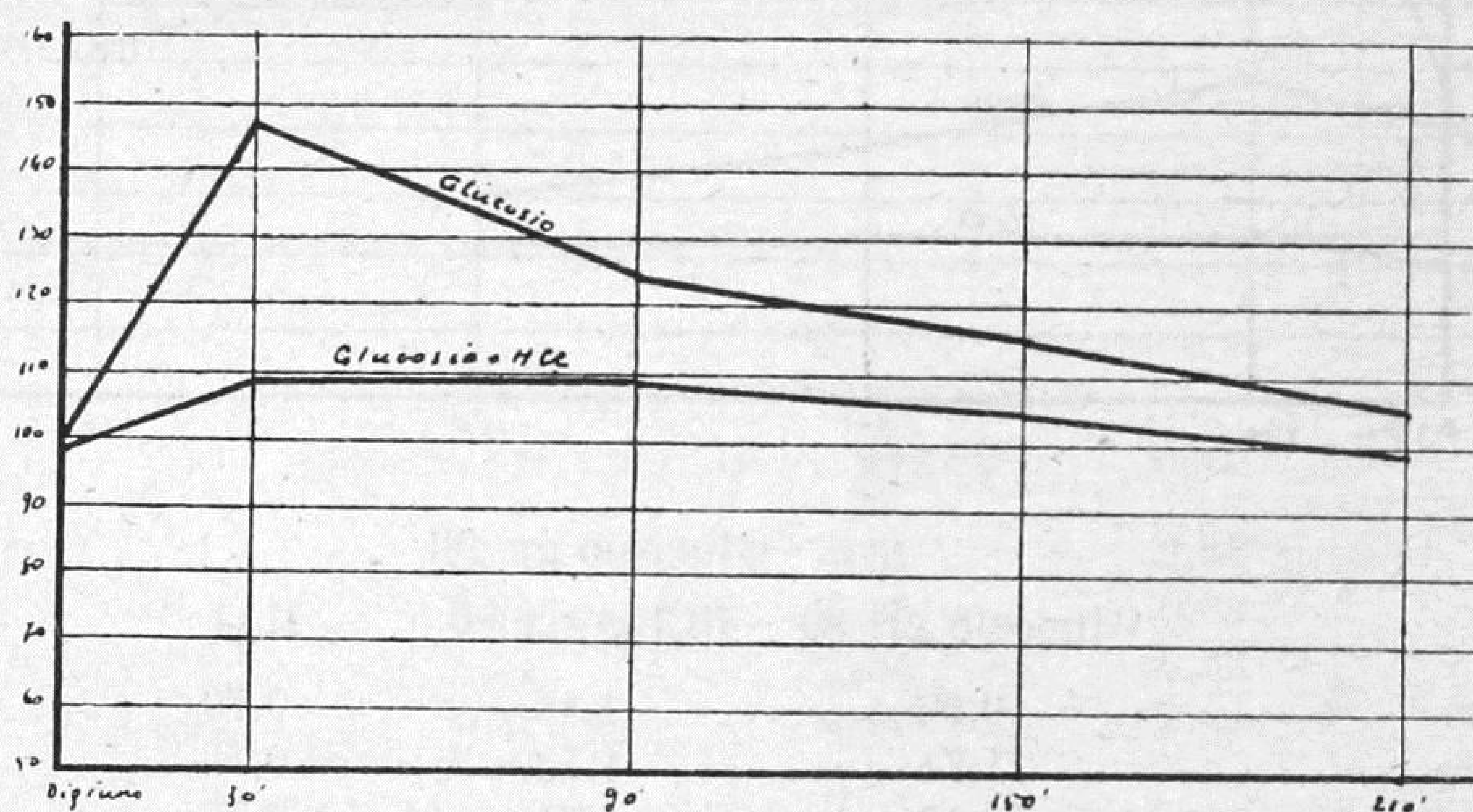
noso con reticolo venoso non molto appariscente e con i segni di versamento libero. Il fegato appare ridotto di volume. La milza, leggermente aumentata non si palpa.

	Glucosio gr. 100	Glucosio gr. 100 HCl gocce 80	HCl gocce 80
Digiuno	0,89	0,83	0,88
Mezz'ora	1,28	1,26	0,90
Un'ora e mezzo	1,67	1,51	0,90
Due ore e mezza	1,57	1,51	0,90
Tre ore e mezza	1,26	1,18	0,91

Osservazione VIII. — S. Opello, di anni 36. Gastrite cronica.

Viene alla Clinica il 26-V-1933, perchè da qualche tempo accusa dolore epigastrico dopo i pasti e senso continuo di peso. È un fortissimo mangiatore specialmente di idrati di carbonio. È bevitore.

E. O. Si rilevano, con l'ausilio dell'esame radiologico, le note di una gastrite.



	Glucosio gr. 60	Glucosio gr. 60 HCl gocce 80
Digiuno	1,00	0,98
Mezz'ora	1,47	1,09
Un'ora e mezza	1,24	1,09
Due ore e mezza	1,15	1,04
Tre ore e mezza	1,05	0,99

Osservazione IX. — L. Giulio, di anni 59. Cancro-cirrosi del fegato.

Piuttosto forte bevitore di vino l'infermo non ebbe mai a soffrire malattie degne di nota prima dell'attuale.

Dal gennaio di quest'anno accusa dolori addominali vaghi con senso di peso epigastrico insorgente dopo i pasti. È molto dimagrato e astenico.

Obbiettivamente si rileva un fegato debordante circa quattro dita dall'arco costale, di consistenza dura, irregolarmente ma finemente granuloso, a margine tagliente, dolente alla pressione. Durante la degenza nella Clinica si andò manifestando un notevole grado di subittero e comparvero i segni di raccolta liquida nell'addome.

	Glucosio gr. 50	Glucosio gr. 50 HCl gocce 60
Digiuno	0,97	1,00
Mezz'ora	1,62	1,69
Un'ora e mezza	1,78	1,62
Due ore e mezza	1,33	1,21

OSSERVAZIONI DI CONTROLLO.

R. Vincenzo, di anni 21.

	Glucosio gr. 60	Glucosio + HCl gr. 60 gocce 60
Digiuno	0,95	1,00
Mezz'ora	1,20	1,23
Un'ora e mezza	1,00	1,05
Due ore e mezza	0,90	1,00

P. Ranieri, di anni 20.

	HCl gocce 60	H_2O
Digiuno	0,85	0,90
Mezz'ora	0,80	0,90
Un'ora e mezza	0,90	0,95
Due ore e mezza	0,90	0,88

R. Mazzolino, di anni 20.

	Glucosio gr. 100	HCl + Glucosio gocce 80 gr. 100	HCl
Digiuno	1,05	1,00	1,08
Mezz'ora	1,38	1,32	1,10
Un'ora e mezza	1,20	1,15	1,05
Due ore e mezza . . .	1,00	0,98	1,03

CONSIDERAZIONI.

I risultati di queste ricerche esaminati complessivamente, dimostrano in maniera indubbia che negli epatici l'HCl induce un sensibile abbassamento della glicemia.

Tale abbassamento non è uniforme come intensità, ma è ad ogni modo sempre bene dimostrativo e può giungere a notevoli valori come ad esempio nell'osservazione n. 2, in cui, in seguito alla somministrazione dell'HCl, si ebbe un'innalzamento massimo della curva glicemica inferiore di gr. 0,63 ‰ in confronto alla curva ottenuta con solo glucosio. Una depressione della curva glicemica pure molto notevole si ebbe nell'osservazione N. 5, dove la glicemia diminuì di gr. 0,70 ‰.

L'andamento della curva glicemica da carico, negli individuì affetti da lesione epatica di varia natura, è stato simile a quello ottenuto da altri AA. sui diabetici; anzi forse ha acquistato nel caso presente una intensità maggiore.

Dove invece i risultati non collimano con quegli AA. che si sono occupati dell'azione ipoglicemizzante dell'HCl nel diabete mellito, è nelle curve glicemiche eseguite a digiuno.

In questo caso infatti tanto il Boattini quanto il Conti, sebbene questi in grado minore, hanno ottenuto un'azione ipoglicemizzante più manifesta nelle curve a digiuno che in quelle alimentari.

Nelle mie ricerche invece si è manifestato un abbassamento del tasso glicemico, molto più intenso e, sopratutto, più costante, nelle curve alimentari che in quelle ottenute a digiuno.

In queste ultime infatti il massimo abbassamento glicemico è stato ottenuto nell'osservazione N. 2 dove la glicemia è discesa di gr. 0,22 ‰, va-

lore dunque assai minore di quello presentato dallo stesso individuo dopo somministrazione di HCl e glucosio, dove si ebbe una discesa di gr. 0,63.

In altre osservazioni invece l'azione ipoglicemizzante a digiuno si è fatta risentire solo scarsissimamente o in certi casi non ha provocato alcuna modificazione.

Nei soggetti normali, sebbene in scarso numero esaminati, non si sono osservate, tanto a digiuno quanto dopo somministrazione di zucchero, delle variazioni apprezzabili nella curva glicemica, ed in ciò concordiamo con i risultati del Boattini e del Conti.

Esaminando più particolarmente l'andamento della curva glicemica alimentare dopo somministrazione di HCl, è visibile nella maggioranza delle osservazioni come l'HCl agisce quasi come un freno sulla curva glicemica ostacolandone l'ascesa.

Talvolta anche si assiste ad un ritorno di valori normali con un anticipo sulle curve ottenute col solo HCl.

In linea di massima possiamo inoltre ritenere che l'azione ipoglicemizzante si è fatta risentire più intensamente in quegli individui in cui si aveva una ascesa maggiore della curva glicemica alimentare e nei quali generalmente l'insufficenza epatica era più manifesta.

In una sola osservazione non si è avuto un abbassamento evidente del tasso glicemico (solo 0,10) e piuttosto scarsa è stata anche la risposta all'HCl nell'osservazione n. 4. Nel primo di questi casi esistevano però delle condizioni particolari del tubo digerente capaci di modificare la curva glicemica, e nel secondo la lesione epatica non si presentava così notevole come negli altri casi presi in esame. Mentre infatti nell'osservazione n. 7 esisteva un'abbondante diarrea, nel n. 4 si trattava di un processo epatico iniziatosi da breve tempo. Mentre in questa seconda osservazione si sarebbe avuto così un comportamento della curva glicemica da HCl vicino a quello dell'individuo normale, nella prima non è improbabile che le alterate condizioni del tubo digerente abbiano di per se stesse prodotto delle modificazioni dello stato glicemico.

Qualche considerazione merita inoltre l'osservazione n. 8. Si trattava di un fortissimo mangiatore, consumatore specialmente di idrati di carbonio ed aveva una glicemia a digiuno tendente piuttosto a valori alti.

In questo soggetto l'HCl ebbe un'influenza nettissima sulla curva glicemica alimentare impedendone quasi l'innalzamento.

Di tale fatto credo ci si possa rendere ragione pensando al regime alimentare tenuto da tempo dall'infermo ed alla conseguente maggiore labilità del suo ricambio idrocarbonato.

Discussi così brevemente i risultati delle nostre ricerche, appare sempre non facile stabilire attraverso quale meccanismo l'HCl possa indurre un abbassamento del tasso glicemico.

Precedentemente, trattando dei vari dati a favore dell'esistenza di correlazione anatomiche o funzionali tra la parte acinosa e insulare del pancreas, abbiamo avuto modo di accennare a varie teorie tendenti a spiegare l'azione ipoglicemizzante dell'HCl e della secretina.

Vogliamo ora riassumere nelle loro linee generali le concezioni al proposito formulate, e discutere i dati esistenti a favore o contrari ad esse.

Possiamo spiegare l'ipoglicemia da HCl ricorrendo ad un principio iperglicemizzante isolato nel succo pancreatico da vari AA. (Martino, Meyer, Biesch, Boch e Wollemborg); oppure invece ad una sostanza ipoglicemizzante, che sarebbe stata isolata dal duodeno e dalla prima parte dell'ileo (Heller); o infine dovremo ricorrere ai noti e discussi rapporti tra secrezione pancreatica esterna ed interna pensando che una stimolazione della prima, come quella operata dall'HCl, sia capace di influenzare anche la seconda.

La prima ipotesi si basa, come abbiamo visto, sulle ricerche di alcuni AA. i quali avrebbero notato che, introducendo per via ipodermica o per via orale del filtrato di succo pancreatico, si otterrebbe un innalzamento della glicemia.

Un modificato rapporto tra questo principio iperglicemizzante e l'insulina, avvenuto nel pancreas stesso e nel sangue, potrebbe portare ad una diminuzione della glicemia.

A parte il fatto che noi non conosciamo niente di preciso su questa sostanza iperglicemizzante, anche non identificandola con la tripsina, rimane pur sempre da individuare il meccanismo per cui si produce iperglicemia in condizioni normali e ci appare poi del tutto ipotetica una presunta variazione dei rapporti tra questo principio pancreatico e l'insulina, capace di provocare un'inversione dell'azione normalmente esplicata da questo principio stesso.

Maggiore fondamento mi sembra invece potersi ascrivere al principio ipoglicemizzante che Heller avrebbe potuto isolare dalla parete duodenale o da quella della parte alta dell'ileo. Questo estratto ottenuto dall'Heller, che non si identificherebbe con la colina, l'istamina, la secretina, la insulina, sarebbe capace di provocare un'abbassamento del tasso glicemico, tanto somministrato per via orale che parenterale e tanto sulla curva glicemica a digiuno come su quella da carico. Esso esplicherebbe la sua azione per via umorale in quanto la paralisi del vago o del simpatico ottenuta rispettivamente con atropina ed ergotamina, lascerebbe inalterata la sua azione. Basandosi sull'esistenza di questo nuovo principio potremmo supporre che l'HCl, giunto nel duodeno, favorisca la liberazione di questa sostanza che, una volta giunta nel sangue, potrebbe causare una depressione della curva glicemica.

L'esistenza di questo principio non appare però ancora sufficientemente documentata, e d'altronde rimane sempre oscuro, allo stato di pura ipotesi, non suffragata da alcun dato probativo, una liberazione di questa sostanza stessa ad azione ipoglicemizzante della parete duodenale ad opera dell'HCl.

Le correlazioni tra secrezione interna ed esterna del pancreas, sulle quali ci siamo a lungo intrattenuti all'inizio di questo lavoro, sembrano in realtà offrire un ausilio più valido e meglio fondato per potere spiegare la ipoglicemia da HCl.

L'HCl, fisiologico stimolatore della secrezione pancreatica, provocherebbe, giunto a contatto con la parete duodenale, formazione di secretina; questa a sua volta indurrebbe un'eccitazione della funzione acinosa del pancreas, cui succederebbe anche l'immissione in circolo di una maggiore quantità di insulina.

Se questa può apparire un'ipotesi sostenibile, rimane ancora oggetto di discussione il meccanismo attraverso cui l'ipersecrezione pancreatica esterna sarebbe capace di provocare un'iperproduzione insulinica.

Seguendo le già ricordate vedute di Epstein sull'azione inattivante della tripsina sull'insulina, è stata formulata l'ipotesi che, diminuendo la quantità di tripsina, o meglio di prototripsina, dagli acini ghiandolari per opera dell'azione succagoga dell'HCl, l'insulina sarebbe in grado di potere meglio esplicare la sua attività. Succederebbe quindi che la prototripsina, fluita in maggior copia nel duodeno per lo stimolo acido, non influenzerebbe più l'insulina, secondo il meccanismo supposto, da Epstein, per cui l'insulina immessa in circolo in copia maggiore, provocherebbe una discesa del tasso glicemico.

Alle obiezioni mosse da vari AA. alla teoria di Epstein, sui rapporti tra tripsina ed insulina nella regolazione dell'equilibrio glicemico nell'individuo normale, mi sembra che se ne possano aggiungere altre nel caso particolare. Infatti se anche ammettiamo che il succo pancreatico venga riversato in maggiore quantità nel duodeno, non vediamo per quale ragione lo stimolo, indotto dall'HCl attraverso la formazione di secretina, debba cessare immediatamente la sua azione e non possa invece favorire la formazione di nuova tripsina.

Poichè quindi appare strano che la formazione di tripsina si sia esaurita per la scarica di succo pancreatico operata dall'HCl, ne viene di conseguenza che, agendo ancora lo stimolo secretivo, e ferme restando le condizioni di Epstein, dovremmo avere in una fase successiva, una tendenza all'iperglicemia dovuta alla formazione di nuova tripsina ed all'inattivazione da parte di essa dell'insulina.

Anche l'ipotesi sostenuta in base alle ricerche di Hamil e Dixon, Hustin, ecc., i quali avrebbero supposto che la secretina si fissi agli acini ghiandolari, con diminuzione quindi della tripsina e conseguente minore inattivazione di insulina, appare ugualmente povera di fondamento e non convincente in quanto, accertato il potere succagogo enzimatico della secretina, appare strano che una parte della secretina si fissi proprio su quegli acini ghiandolari che sono destinati a rispondere con maggiore lavoro allo stimolo secretivo, e che in realtà rispondono con aumento del potere triptico del succo.

A noi sembra che, sempre rimanendo nel campo della sinergia funzionale tra le due sezioni pancreatiche, l'ipotesi meglio fondata ed ancora la più suadente sia quella che cerca di spiegare l'ipersecrezione insulinica come una risposta consensuale diretta degli isolotti all'iperfunzione acinosa.

Anche quest'ultima ipotesi, che pure appare la più attendibile, non va esente da obiezioni.

Riportandoci infatti alle esperienze di Zunz e La Barre, abbiamo visto che l'azione ipoglicemizzante è stata ottenuta manifestamente nei cani surrenalectomizzati, condizione questa capace di per se stessa, attraverso forse ad uno stato di iperinsulinismo, di provocare uno stato ipoglicemico.

Ora la condizione clinica in cui più si è fatta risentire l'azione ipoglicemizzante dell'HCl è proprio diametralmente opposta alla prima, in quanto nel diabete si ammette, come si è visto, dimostrabile o no anatomicamente, uno stato di ipofunzione insulare.

Non solo, ma nei soggetti sani, ad organo insulare quindi bene funzionante, non si è fatta risentire che poco l'azione ipoglicemizzante, come del resto anche nei cani non scapsulati di Zunz e La Barre.

Se possiamo formarci un'idea dei risultati di Zunz e La Barre nei cani scapsulati, pensando ad una accentuazione, ad opera dell'HCl, dello stato di iperinsulinismo conseguente alla scapsulazione, appare pur sempre oscuro il meccanismo ipoglicemizzante negli individui diabetici e la mancata risposta negli individui sani.

In tale caso, mi sembra, potremmo pensare che l'azione ipoglicemizzante dell'HCl non si faccia risentire nel soggetto normale per lo stato di equilibrio in cui si trova il suo ricambio idrocarbonato avvenendo dei facili compensi nell'organismo, mentre invece nel diabetico potremmo sospettare che l'HCl abbassi la glicemia agendo come uno stimolo molto intenso, capace di risvegliare, almeno momentaneamente le energie depresse dell'organo insulare.

Altrettanto potremmo pensare che avvenga anche negli epatici, in base a quanto abbiamo visto nelle nostre ricerche. In questo caso può spiegarsi il fatto di avere riscontrato risultati più evidenti nelle prove di glicemia alimentare, pensando che l'alterazione del ricambio idrocarbonato, esistente negli epatici, si rende manifesta proprio col carico di glucosio, onde, in tale contingenza, l'HCl può avere influenzato beneficamente la curva glicemica. Nel soggetto a digiuno, con glicemia normale o al disotto della norma, esistono delle condizioni di equilibrio glicemico ben diverse da quelle del diabetico e sufficienti a spiegare le diversità di risposta ad uno stesso agente di queste due specie di infermi.

Esistono però altre constatazioni, che tenderebbero ad infirmare la esistenza di correlazioni fra secrezione pancreatica esterna ed interna, almeno per quanto si riferisce all'azione esplicata dalla secretina e dall'HCl.

Zunz e La Barre in alcune esperienze eseguite con l'iniezione di secretina, avrebbero visto che, purificando questo prodotto, si manterrebbe inalterata l'azione succagoga, mentre invece scomparirebbe l'azione ipoglicemizzante.

Questi stessi AA. videro inoltre nei cani in anastomosi pancreatico-giugulare un abbassamento della glicemia non solo nel cane ricevente ma anche, sebbene in grado minore, nel cane datore.

Devesi poi ricordare che se il Conti osservò in un cane spancreato la scomparsa dell'azione ipoglicemizzante dell'HCl, questa stessa azione apparve del tutto immodificata al Takas ed anche all'Hermann nei cani spancreati, ai quali veniva iniettata della secretina. Queste ricerche, sebbene poco numerose, pur tuttavia non permettono di affermare recisamente che l'azione ipoglicemizzante dell'HCl si svolga esclusivamente attraverso il pancreas; probabilmente altre vie, ormoniche e neurovegetative, può darsi che cooperino con l'HCl, con l'azione talora predominante.

Ad ogni modo però non può negarsi tutta la serie di fatti atti a comprovare l'esistenza di correlazioni tra le due secrezioni pancreatiche.

A tale proposito anzi si deve ricordare anche lo stato funzionale dello stomaco nei diabetici. Numerosi lavori apparsi in questi ultimi anni tendono a dimostrare nei diabetici una notevole ipoacidità gastrica che può spingersi fino ad una anacidità assoluta.

Elzas e Wiechmann in 25 diabetici che non avevano mai ricevuto insulina o che da tempo più non ne ricevevano, trovarono solo due volte ipera-

cidità, 13 volte acidità normale, 2 volte sub-acidità, 8 volte anacidità assoluta. Ad analoghi risultati giungono pure le ricerche di Wohl, il quale pervenne a dimostrare che il 55 % dei diabetici ha acidità normale, mentre nel 16 % dei casi il contenuto acido dello stomaco è abbassato ed è infine assente nel 28,7 %. Anche altri ricercatori, tra cui ricordo Joslin nel 25 %, Rabinowich, Fowler e Watson nell'89 % sono giunti ad analoghe conclusioni come pure Wiechmann e Gatzweiler, Klein, Gühm e Witscher, ecc.

Questo stato di ipoacidità gastrica nei diabetici verrebbe ascritto dagli AA. al deficit insulinico, giusta i noti rapporti tra insulina e secrezione e motilità gastrica. È infatti nota l'azione succagoga e ipercinetica gastrica, operata dall'insulina.

Come si vede da questa rapida scorsa, esistono fra pancreas acinoso e pancreas insulare dei rapporti molto stretti, con interferenze dell'una parte sull'altra, cosicchè l'insulina, che è capace di stimolare la secrezione gastrica e quella pancreatica, verrebbe a sua volta secreta in maggior copia per opera di sostanze che, come l'HCl e la secretina, sono potenti stimolatori della secrezione enzimatica gastrica e pancreatica.

In conclusione, scartata l'ipotesi di modificati rapporti tra un principio iperglicemizzante pancreatico e l'insulina, non convincenti ed ancora non sufficientemente documentate al riguardo le teorie di Epstein sui rapporti tra tripsina e insulina, eliminata l'ipotesi di Hamil, Dixon, Hustin sul meccanismo per cui la secretina si fisserebbe agli acini ghiandolari impedendo la secrezione di tripsina, teoria che appare come una filiazione della prima, non ancora sufficientemente confortate da esperienze analoghe le ricerche di Heller sul principio ipoglicemizzante esistente nella parete duodenale ed ileale, a noi pare che, pure con molti punti oscuri, si possa spiegare l'azione ipoglicemizzante dell'HCl nei diabetici e negli epatici, ricorrendo ai noti rapporti diretti tra le secrezioni esterna ed interna del pancreas.

Indubbiamente esistono ancora molte incognite da chiarire, ma la influenza che l'insulina esplica, attivando la secrezione enzimatica dello stomaco e del pancreas, l'azione dei succhi acidi dello stomaco sulla funzionalità pancreatica, e viceversa la constatazione che nei diabetici esiste ipoacidità gastrica ed ipofunzionalità pancreatica, questi dati tutti, nel mentre rafforzano vieppiù l'esistenza di sinergie funzionali tra l'acino e l'insula, fanno pensare che il meccanismo di stimolazione diretta della secrezione insulare, collaterale all'eccitazione di quella acinosa, possa rappresentare la via più probabile, se non sola, attraverso cui l'HCl possa esplicare la sua azione ipoglicemizzante.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'azione dell'HCl, somministrato per os, sulle curve glicemiche di soggetti affetti da lesioni epatiche. Ha potuto osservare che l'HCl provoca un sensibile abbassamento del tasso glicemico rilevabile particolarmente nelle curve alimentari. Ritiene che al momento attuale le correlazioni funzionali tra secrezione esterna ed interna del pancreas possano rendere ragione, pure con qualche riserva, della azione ipoglicemizzante dell'HCl.

BIBLIOGRAFIA

BELFANTI. Reale Istit. Lombardo di Scienze e Lettere, 1924.
BETTONI. Arch. Pat. e Clin. Med., vol. X, fasc. VI, pag. 615.
BIERRY e KOLMANN. C. R. Soc. Biol., 1929.
BOATTINI. Minerva Medica, 1931, pag. 245.
CIACCIO e RACCHIUSA. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., f. I, 1925.
COEHLO e OLIVEIRA. C. R. Soc. Biol., 1928, vol. I, pag. 477.
CONTI Giorn. Med. Alto Adige, n. 4, vol. V, pag. 241, 1933.
CORBINI. Pathologica, n. 8, 1929.
DALE. Proc. of the Roy, Soc. London., vol. LXXIII, 1906.
DIAMARE. Intern. Monatschr. f. Anat., Bd. XVI, 1899.
EPSTEIN, ecc. Amer. Journ. of Physiol., 1924.
FREUD e SAADI-NAZIM. C. R. Soc. Biol., vol. II, pag. 571, 1926.
FIESCHI. Bioch. e Terap. Sper., 1927.
GELLÉ. Thèse de Méd. Lille, 1905.
GIANNELLI. Accademia Fisiocritici, Siena, 1898.
GLEY e HAZARD. C. R. Biol., vol. I, pag. 477, 1928.
GRAVILO e PARASCHIWESCO. Ibid., 1926.
GUTTMANN. Virch. Arch., Bd. CLXXVII, 1903.
HELLER. Wien. Klin. Vichenschr., n. 15, 1931.
HERZOG. Virch. Arch., Bd. CLVIII, 1902.
HUSTIN. Arch. Intern. de Physiol., vol. XII e XIII.
KARAKASCHEF. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. LXXII, 1904.
KLEIN. Ibid., Bd. 173, pag. 359, 1932.
KÜHN e WITSCHER. Klin. Wochenschr., pag. 1616, 1931.
LAGUESSE. Journ. d'Anatomie, 1895-96; Presse Médicale, 1910, n. 49.
LAMBERT e HERMANN, C. R. Soc. Biol., pag. 1368, 1924.
LUNGHETTI. Accad. Fisiocritici, Siena, 1922.
MARTINO. Arch. Scienze Biol., 1927.
MASSARI. Accademia dei Lincei, 1908.
MARRASSINI. Clinica Moderna, n. 43, 1904.
MORETTI e PEDUZZI. Fisiologia e Medicina, n. 6, 1930.
OPIE. Journ. of exper., med., vol. IV, 1900.
PEPERE. In *Trattato di Anat. Pat.* FOÀ, Utet, 1932.
PENDE. *Le modificazioni del pancreas e degli isolotti di Langherans, ecc.*, Roma, Tip. Pallotta.
RABINOWITSCH, FOWLER e WATSON. Ref. in Journ. of Amer. Med. Ass., a. 96, n. 21.
SOTGIU, Arch. Pat. e Clin. Med., vol. X, 1930.
SWALE-VINCENT e THOMSON. Intern. Monatschr., Bd. XXIV, 1907.
TROTEANO. C. R. Soc. Biol., 1924, pag. 1368.
WIECHMANN e ELZALS. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 164, 1929.
WIECHMANN e GATZWEILER, Ibid., Bd. 157, 1927.
WOHL. Journ. Lab. and. Cl. Med., 17, pag. 22, 1931.
ZUNZ e LA BARRE. C. R. Soc. Biol., 1928, pag. 1930.

III.

Ospedale del Littorio in Roma - Padiglione Cesalpino
Primario: Prof. A. Sebastiani.

Ricerche sulla cronassia dei muscoli e nervi periferici nei cardiopazienti.

Dott. Gaetano Borruso, aiuto medico.

Come è noto è merito precipuo di Eppinger aver messo in primo piano, nello studio della insufficienza circolatoria, il problema delle alterazioni del ricambio muscolare e del comportamento della periferia.

I dati forniti da questo A. e della sua Scuola e la teoria, che su di essi si appoggia, sono così conosciuti da consentire di ricordarli solo sommariamente.

Secondo Eppinger nei cardiaci scompensati il minuto volume è aumentato e all'aumento di esso corrisponde una peggiore utilizzazione e un maggior consumo complessivo di O_2.

Il malato di cuore entra in debito di O_2 per lavori anche leggeri, mentre nei sani (Hill) ciò non si osserva che per lavori molto pesanti: infine, mentre nei soggetti sani dopo 2-3 minuti di lavoro non si ha aumento dell'acido lattico nel sangue, lo stesso lavoro nei cardiaci porta ad un aumento notevole di questo.

Secondo Eppinger la resintesi dell'acido lattico in glicogeno non avviene nella stessa maniera economica che nel sano e molto più di 1/5 viene ossidato in CO_2 e O_2 e sottratto alla resintesi.

In questa difettosa resintesi dell'acido lattico in glicogeno si rivelerebbe principalmente l'insufficienza e il comportamento ineconomico della periferia, cui inoltre si aggiunge una alterazione del sistema « pufferung ».

Riassumendo brevemente, Eppinger interpreta nel modo seguente il problema patogenetico della insufficienza cardiaca: in seguito ad una deficiente resintesi dell'acido lattico formatosi nel lavoro muscolare si ha un accumulo di questo e ne deve essere quindi bruciata una maggiore quantità: la combustione verosimilmente avviene più lentamente che nel sano.

L'aumento dell'acido lattico porta ad una richiesta ineconomica dei composti « puffer » onde una diminuzione di questi (sembra inoltre che esista una alterazione, oltre che quantitativa, qualitativa del sistema tampone); sopratutto per questa deficiente capacità di tamponamento il cardiaco è esposto al pericolo dell'acidificazione.

In rapporto alla peggiore utilizzazione di O_2 alla periferia (che secondo Eppinger dipenderebbe dall'acidificazione) aumenta il minuto volume e la velocità di corrente: questo comporta un maggior lavoro del cuore, il quale soffre a sua volta per l'acidificazione.

Con l'esaurimento progressivo dei carbonati e lo sviluppo di uno stato di acapnia la circolazione periferica viene sempre più danneggiata e ciò porta verosimilmente a quel rallentamento di corrente proprio degli ultimi stadi della insufficienza circolatoria.

In conclusione dunque la causa dell'insufficienza cardiaca è riportata ad una alterazione del ricambio della musculatura periferica.

Tuttavia Eppinger ritiene verosimile, anche nelle sue prime pubblicazioni sull'argomento, che gli stessi fenomeni si svolgono nella muscolatura cardiaca.

È evidente che questa concezione, seducente sotto vari aspetti, urta tuttavia contro molti dati dell'esperienza clinica e, come fa notare Bergmann, non sa specificare quale sia l'elemento che mette in rapporto ad es. i vizi valvolari con le alterazioni protoplasmo-dinamiche della periferia.

I dati su cui essa principalmente poggia sono stati sottoposti ad un esame critico da vari ricercatori:

1) per quanto riguarda l'aumento del m. v., anche nei primi stadi dello scompenso, va ricordato che più recentemente si sono ottenuti dati contrastanti con quelli di Eppinger e che la fiducia nei metodi gaz analitici è stata molto scossa.

Lauter e Baumann hanno determinato il m. v. prelevando il sangue venoso misto direttamente con la puntura del cuore destro e, come già prima Lundsgard, hanno trovato che esso è costantemente diminuito nello scompenso; aumenta con la digitalizzazione e il miglioramento;

2) l'utilizzazione di O_2 alla periferia è stata trovata molto alta in varii casi di insufficienza cardiaca; in alcuni casi anzi si aveva il compenso clinico, pure essendo diminuito il m. v., perchè l'utilizzazione di O_2 era aumentata; quindi la periferia può ristabilire il compenso (Lauter e Baumann).

Sebbene varii AA. hanno trovato nello scompenso un aumento del consumo complessivo di O_2, tuttavia, secondo Lauter e Baumann, non vi è rapporto diretto tra gravità dello scompenso e aumento del consumo di O_2;

3) l'acido lattico nel sangue è stato trovato aumentato anche in altri stati morbosi, segnatamente nelle malattie del fegato e l'accumulo di esso non va parallelo al grado dello scompenso; è logico pensare che nei cardiaci l'aumento sia dovuto a deficiente attività del fegato (Bechmann).

Secondo le ricerche di Jahn il consumo di O_2 non è affatto in rapporto quantitativo con l'acido lattico formato e la combustione dell'acido lattico è solo una causa secondaria dell'aumentato consumo di O_2.

Per queste ragioni Romberg non ritiene che l'aumento dell'acido lattico possa essere considerato come il « primus movens » della insufficienza circolatoria, ma che il disturbo del ricambio sia secondario ad una alterata attività del cuore; molto probabilmente però esso costituisce una condizione importante nel determinare il quadro relativamente uniforme dello scompenso proclamato giacchè, se i modi di inizio della insufficienza cardiaca sono varii, il quadro dello scompenso proclamato è relativamente uniforme.

In base a tutti questi dati si ritiene oggi dalla maggior parte dei più autorevoli clinici (Romberg, Krehl, Wenchenbach, Bergmann) che la maggiore importanza spetti sempre alla debolezza cardiaca di cui sono conseguenza i disturbi periferici: anche Eppinger più recentemente ha modifi-

cato il suo punto di vista ed ha riconosciuto che il disturbo del ricambio muscolare è un fenomeno secondario.

Tuttavia i disturbi della periferia, pur non potendo essere considerati come un fattore primario, entrano, come elemento sempre importante, nel complesso determinismo della insufficienza cardiaca per lo stabilirsi di un circolo vizioso.

Risulta da ciò l'opportunità di proseguire le indagini sul comportamento della muscolatura periferica nella insufficienza cardiaca.

Büttner ha studiato la curva di contrazione del gastrocnemio nei sani e nei malati di cuore. Si è servito come stimolo della corrente elettrica. La curva di contrazione muscolare è stata studiata:

1) nel riposo;
2) dopo salita delle scale;
3) dopo lavoro locale al punto di stimolazione (flessione del piede);
4) dopo lavoro locale lontano dal punto di stimolazione;
5) dopo stasi venosa.

In 12 sani osservò fenomeni di stanchezza nella curva (ossia caduta della curva durante lo stimolo) solo dopo forte lavoro (2 h. di bicicletta, salita di scale, con lavoro complessivo di Kgm. 2220).

In 23 cardiaci in parte compensati in parte scompensati ha osservato:

1) dopo salita di scale quasi sempre chiara curva di stanchezza; in parte la stanchezza va tanto avanti che il muscolo reagisce appena a stimoli che portano ad una forte contrazione in muscoli normali; in genere l'intensità della reazione di stanchezza va aumentando con lo scompenso (ma vi sono anche eccezioni);

2) una parte dei malati gravemente scompensati già a riposo presenta una curva di stanchezza (ma si tratta di un riposo relativo perchè i malati dovevano giacere sul ventre);

3) con il lavoro locale (flessione del piede) le curve non erano alterate nel senso di una reazione di stanchezza;

4) la stasi venosa non altera la curva.

L'A. ritiene che questo comportamento porterebbe ad ammettere un disturbo primario del ricambio muscolare se fosse riuscito ad ottenere una reazione di stanchezza dopo lavoro, non solo generale, ma anche locale di un solo muscolo, il che invece finora non si è potuto dimostrare.

Partendo da questi dati e poichè sono conosciuti i rapporti tra le modificazioni della forma di contrazione e quelle della cronassia studiati specialmente da Bourguignon e collaboratori, ci siamo rivolti allo studio di quest'ultima come ad un mezzo più fine per porre in evidenza eventuali modificazioni del comportamento della muscolatura periferica nei cardiaci, specie se scompensati, sia a riposo, sia dopo uno sforzo. È noto infatti che la cronassia può risultare aumentata non solo quando è alterata la forma della contrazione, ma anche quando questa rimane viva in tutti i suoi elementi.

Sono noti anche gli studi di Bourguignon e collaboratori (Bourguignon e Laugier, Bourguignon e Haldane) sulle modificazioni della cronassia in seguito alla soppressione della circolazione e nel ristabilimento di questa, nel raffreddamento, nella iperpnea volontaria sino ad insorgenze di una crisi di tetania, nello affaticamento dei muscoli normali.

È risultato da questi studi che possono aversi modificazioni della cronassia (e della curva di contrazione) sperimentali o spontanei senza lesioni anatomiche, anche dello stesso valore di quelli che si hanno per degenerazione secondaria ad una lesione anatomica di un nervo; solo, naturalmente, a differenza dei casi con lesioni anatomiche, si tratta di modificazioni più o meno rapidamente regredibili.

In patologia sono state osservate modificazioni transitorie, analoghe a quelle che si possono realizzare sperimentalmente, in disturbi vasomotorii per lesioni del simpatico, in alcuni disturbi circolatorii per compressione ossea; nella tetania. Nella tetania paratireopriva postoperatoria latente la cronassia (muscolo III interosseo destro) è risultata sempre aumentata: nello stato di crisi imminente cede parallelamente alla scomparsa dei segni clinici e all'evoluzione dei caratteri fisico-chimici del plasma, sotto l'influenza della ingestione del cloruro di ammonio.

Le perturbazioni umorali principali riscontrate sono state, come è noto, uno squilibrio acido-base nel plasma nel senso di una iperalcalinità e nel periodo di crisi imminente uno stato di alcalosi scompensata (pH. = 7,55; riserva alcalina = 56,2 vol. di CO_2 per %). (Tuttavia va ricordato che recentemente Maspes e Visentini in un caso di tetania cronica hanno messo in evidenza una diminuzione dei valori cronassici a carico dei flessori, un aumento a carico degli estensori).

Tutti questi fatti, secondo Bourguignon, parlano a favore di una concezione fisiologica, non anatomica, del significato delle reazioni elettriche; essi mostrano che l'eccitabilità è sopratutto in funzione dello stato fisicochimico dell'organo o del tessuto esaminato e che è lo stato fisico-chimico che condiziona il funzionamento fisiologico (Bourguignon).

Più recentemente lo studio della cronassia in rapporto alle modificazioni dell'equilibrio acido-base è stato intrapreso da Knorre; questo A. giunge alla conclusione che i valori della cronassia si modificano sia quando vi è un aumentato accumulo di acidi nei tessuti (spostamento verso l'acidosi: diabete mellito, insufficienza cardiovascolare), sia quando è aumentata la reazione tissurale alcalina (spostamento verso l'alcalosi: tetania latente, iperpnea prolungata).

Per queste ragioni ci è sembrato utile intraprendere lo studio della cronassia della muscolatura periferica nei cardiaci sia a riposo, sia dopo sforzo con speciale riguardo alla insufficienza circolatoria, nella speranza di poter conoscere in tal modo e meglio porre in evidenza alcuni dei molteplici elementi che intervengono nel determinare il quadro dello scompenso.

*
* *

Prima di esporre le nostre ricerche credo utile ricordare sommariamente le nozioni fondamentali sulla cronassia.

Il punto di partenza per lo studio di questo è stato, come è noto, la critica delle leggi di Du Bois Raymond in base alle quali nella comune elettro-diagnostica si tiene conto solo delle variazioni di intensità della corrente e non del tempo durante il quale questa agisce sul muscolo o sul nervo esaminato.

Dalle ricerche di Fick, Engelmann, Helhmontz, Hoorveg, Weiss è risultato invece l'importanza fondamentale del tempo.

Le esperienze di Weiss mostrarono che la soglia di eccitabilità galvanica di un determinato organo, usando delle correnti elettriche di durata variabile, per tempi di passaggio inferiori a un certo limite, diminuisce quando aumenta proporzionalmente la durata del passaggio della corrente, aumenta quando quest'ultima diminuisce. Al contrario per tempi di passaggio superiori al limite stabilito resta la stessa quale che sia il tempo di passaggio della corrente.

Lapicque, ripetendo e allargando le esperienze di Weiss, mostrò che le leggi enunciate non hanno un valore assoluto, ma corrispondono a fenomeni di eccitazione contenuti entro determinati limiti di esperienza. Esiste infatti una intensità liminare al di sotto della quale non si può scendere anche se si aumenta all'infinito la durata di passaggio della corrente; questa intensità liminare è stata da lui chiamata *reobase;* d'altra parte esiste anche un tempo critico al di sotto del quale ogni eccitazione rimane inefficace.

Dunque per determinare la cronassia di un determinato muscolo o nervo occorre anzitutto stabilire il valore della reobase (che praticamente corrisponde alla soglia di eccitabilità galvanica) e cercare quindi il tempo minimo di passaggio per ottenere l'eccitazione con una intensità che da Lapicque è stata determinata doppia della reobase.

In conclusione si giunge alle seguenti definizioni: la reobase è l'intensità minima necessaria per ottenere la soglia di contrazione con una chiusura brusca e prolungata di corrente continua; la cronassia è il tempo di passaggio della corrente necessario per ottenere la soglia con una intensità doppia della reobase.

La reobase varia con le condizioni sperimentali; la cronassia ne è largamente indipendente; essa caratterizza l'eccitabilità. Allo stato normale varia solo con la temperatura, che è un fattore di variazione dell'eccitabilità.

Le difficoltà di misurare la cronassia nell'uomo, a tegumenti intatti e quindi con resistenze di altissimo valore, sono state risolte sopratutto da Bourguignon.

Per misurare la cronassia è necessario costituire un circuito in cui le variazioni delle resistenze divengano trascurabili; giacchè, data la brevità dei tempi di passaggio corrispondenti alla cronassia dei muscoli, è impossibile misurare l'intensità, ma bisogna sostituire la misura di questa con quella del voltaggio, il che può essere fatto solo se le intensità sono proporzionali ai voltaggi, cioè se la resistenza del circuito è costante.

La difficoltà è stata girata mettendo il soggetto in serie con una resistenza tanto elevata da far divenire praticamente trascurabili le resistenze individuali.

Per misurare il tempo di passaggio della corrente, che dà la soglia con un voltaggio doppio della reobase, ci si può servire di varii procedimenti di cui i più importanti sono quelli con reotomi balistici e quelli basati sulle scariche di condensatori.

Con quest'ultimo procedimento si sostituisce alla misura del tempo di passaggio di corrente la ricerca della capacità del condensatore, che dà la soglia con un voltaggio doppio di quello reobasico.

Ma servendosi di un tal metodo occorre non solo essere a riparo delle variazioni di resistenza del circuito, quando si raddoppia il voltaggio, ma anche conoscere le resistenze del circuito.

L'esperienza ha dimostrato ch una resistenza di 11.000 Ohms messa in

serie con il soggetto rende trascurabili le variazioni di resistenza del circuito; la resistenza può essere abbassata a 6.000 Ohms quando la soglia galvanica è troppo elevata. Questo insieme (soggetto + resistenza del circuito) costituisce una delle branche del circuito derivato; l'altra branca è costituita da una resistenza di 10.000 Ohms.

Infine per attenuare ancora le variazioni di resistenza si aggiungono 4.000 Ohms in serie nel circuito derivato prima della biforcazione.

La durata della scarica di un condensatore è funzione del prodotto della resistenza del circuito per la capacità del condensatore. Se la resistenza (R) è costante la durata della scarica è proporzionale alla capacità. Misurata precedentemente la cronassia con un reotomo balistico, Bourguignon ha visto che si può trasformare la cronassia espressa in capacità in cronassia espressa in tempi di passaggio in base alla formula seguente:

$t = C^t \times K.$

(Dove t = cronassia espressa in frazioni di secondi.

C = capacità di condensatori.

K = costante che, con il montaggio di Bourguignon, ed esprimendo C in microfarad, è = 0004; prendendo come unità di tempo 1/1000 di secondo (σ) la formula diviene $t = C \times 4$.

La cronassia viene così misurata in millesimi di secondo.

La sorgente costituita dagli accumulatori è di 200 volt, il voltaggio è graduato da un riduttore di potenziale; un commutatore permette di far passare nel soggetto sia la corrente galvanica, sia la scarica dei condensatori, adoperando una chiave a doppio contatto una volta per fare l'apertura e la chiusura della corrente galvanica, una volta per la carica e scarica dei condensatori.

Un invertitore di corrente permette di far passare la corrente alternativamente nei due sensi.

È necessario naturalmente un isclamento accurato dei fili e degli strumenti; il soggetto e l'operatore devono essere isolati dal suolo. Come elettrodi B si serve di elettrodi di argento impolarizzabili (argento clorurato elettroliticamente) e guarniti di amianto imbevuto di NaCl al 4/1000.

Ricerche personali.

Abbiamo usato il metodo di Bourguignon basato sulle scariche di condensatori; data la difficoltà pratica di avere una serie di accumulatori sufficienti ci siamo serviti di un raddrizzatore di corrente che portava la corrente stradale a 220 volt (questo artificio è stato consigliato recentemente da Bourguignon).

Teniamo a porgere i nostri ringraziamenti al prof. G. C. Trabacchi, che ci è stato largo di consigli e di aiuti nella istallazione del metodo, al prof. S. Visco, direttore dell'Istituto di Fisiologia Generale della R. Università di Roma, che gentilmente ci ha fornito gran parte dello strumentario, al dott. S. Israel, aiuto nell'Istituto di Fisiologia Generale, che con la sua pratica in ricerche cronassimetriche ha potuto fornirci il contributo della sua personale esperienza in materia.

Le nostre ricerche sono state condotte su 10 soggetti del tutto sani e 26 cardiaci di cui 6 clinicamente compensati e 20 scompensati con sintomi di insufficienza cardiaca leggeri o gravi.

La cronassia è stata determinata in condizioni di riposo, subito dopo un dato lavoro e dopo 10 minuti da questo durante i quali il paziente giaceva a riposo in letto.

Il muscolo esaminato generalmente è stato il soleo stimolato al suo punto motore; il nervo lo sciatico popliteo al suo punto di emergenza.

Si è avuto cura che i soggetti in esame non presentassero edemi evidenti degli arti inferiori: nei casi in cui questi erano presenti e pertanto l'esame sembrava degno di particolare interesse, fu esaminata la cronassia di muscoli dell'arto sup. (bicipite, flessore sup. delle dita); in alcuni casi in cui non era possibile, date le condizioni di gravissimo scompenso, di sottoporre il p. ad alcun lavoro, fu esaminata la cronassia solo a riposo.

I soggetti sono stati sottoposti ad un lavoro generale (salita di scale); abbiamo rinunciato a fare eseguire ai malati un lavoro locale di un singolo muscolo misurato all'ergografo perchè in ricerche preliminari ci siamo convinti della quasi impossibilità di fare eseguire un lavoro simile a cardiaci scompensati, che non si assoggettavano a proseguire lo sforzo fino alla stanchezza.

D'altra parte lo scopo delle nostre ricerche non era di esaminare il comportamento di un singolo muscolo in un lavoro locale, nella supposizione già ricordata di Büttner, che da una simile indagine si potesse avere elementi a favore o contro l'ipotesi della insufficienza primaria della periferia; ma di stabilire se nei cardiopazienti, per un dato lavoro, uguale o inferiore a quello dei normali, si osservassero valori cronassici diversi dai normali; per questa stessa ragione il lavoro, che abbiamo fatto compiere sia in soggetti normali, che nei cardiopazienti, è stato sempre ben lontano dal rappresentare uno sforzo capace di spingerli fino alla stanchezza.

Abbiamo perciò stabilito un lavoro che potesse essere eseguito senza danno da cardiaci anche gravemente scompensati; in ricerche preliminari abbiamo constatato che lo stesso lavoro non apportava alcuna modificazione della cronassia nei cardiopazienti clinicamente compensati e nei soggetti normali e abbiamo quindi aumentato progressivamente lo sforzo a cui questi dovevano venire sottoposti.

In base a queste ricerche preliminari ci è sembrato conveniente fissare nel seguente modo il lavoro per i varii soggetti:

individui normali	gradini	160	(80 in	discesa,	80 in	salita);	
cardiaci compensati	»	64	(32 »	»	32 »	»	);
cardiaci scompensati	»	32	(16 »	»	16 »	»	).

Cioè gli individui normali sono stati sottoposti ad un lavoro 5 volte maggiore ed i compensati ad uno doppio di quello eseguito dai cardiopazienti con sintomi di insufficienza cardiaca.

Ciò premesso esaminiamo i risultati ottenuti nei singoli gruppi.

I Gruppo. — *Soggetti normali.*

Riportiamo nella tavola seguente i dati ottenuti. In essa non è indicata la reobase perchè questa mostrò modificazioni insignificanti e sempre di senso contrario a quella della cronassia sia nel muscolo, che nel nervo.

Il lavoro fatto da questi individui è stato discreto. Ma come ho già accennato sempre assai lontano da uno che fosse capace di spingerli alla stanchezza.

NORMALI.

Iniziali	Data	Cronassia a riposo σ	Lav.	Cron. σ	Rip	Cr. σ	OSSERVAZIONI
1. G. A. . .	16-6-32	M 0.22 N 0.22	gr. 160	0.20 0.20	10'	0.20 0.20	
2. M. B. . .	20-6-32	M 0.28 N 0.28	,,	0.40 0.40	10'	0.28 0.28	
3. B. A. . .	23-6-32	0.22 0.22	,,	0.30 0.30	10'	0.23 0.23	
4. S. G. . .	25-6-32	0.20 0.20	,,	0.30 0.30	10'	0.20 0.20	
5. M. P. . .	7-7-32	0.24 0.24	,,	0.24 0.24	10'	0.24 0.24	
6. M. I. . .	7-7-32	0.23 0.23	,,	0.30 0.30	10'	0.23 0.23	
7. S. A. . .	8-7-32	0.28 0.28	,,	0.28 0.28	10'	0.28 0.28	
8. G. B. . .	8-8-32	0.36 0.36	,,	0.36 0.36	10'	0.30 0.30	
9. C. P. . .	10-8-32	0.32 0.32	,,	0.40 0.40	10'	0.32 0.32	
10. N. C. . .	12-8-32	0.26 0.26	,,	0.26 0.26	10'	0.26 0.26	

CARDIACI COMPENSATI.

Iniziali e diagn.	Data	Cronassia a riposo σ	Lav.	Cr. σ	Rip	Cr. σ	OSSERVAZIONI
P. S. Insuff. mitralica.	1-8-32	M 0.20 N 0.20	64 "	0.20 0.20	10' "	0.20 0.20	
M. A. Ipertens. arteriosa essenziale (compenso cardiaco).	2-8-32	M 0.24 N 0.24	"	0.26 0.24	"	0.24 0.24	
B. C. Lues, insufficienza aortica.	10-7-32	M 0.34 N 0.34	"	0.42 0.40		0.34 0.34	
B. I. Vizio composto della mitrale.	10-7-32	M 0.30 N 0.30	"	0.40 0.30		0.30 0.30	
U. F. Vizio composto della mitrale.	4-8-32	M 0.16 N 0.16	"	0.20 0.20		0.20 0.20	Nei giorni successivi leggeri sintomi di inssufficienza, dispnea da sforzo, cianosi, lievi edemi.
M. P. Insufficienza mitralica.	6-8-32	M 0.12 N 0.12	"	0.20 0.20		0.20 0.20	

Risulta da tali determinazioni una media a riposo di 0σ 26.1 che rientra nella media indicata per il soleo di Bourguignon.

Dopo il lavoro, la media è stata 0σ 30.4; come si vede si è avuto un leggero, ma inconstante aumento della cronassia.

Le cifre raggiunte subito dopo lo sforzo o rientrano nei valori massimi normali o li superano di poco.

Dopo 10' di riposo sono sempre di ritorno ai valori iniziali; l'isocronismo tra nervo e muscolo è risultato conservato nei leggeri aumenti osservati dopo il lavoro.

Non sorprende che i nostri dati non concordino pienamente con quelli ottenuti da Bourguignon e Lauger nell'affaticamento (aumento della cronassia del muscolo e, a carico del nervo, cronassia immutata, aumento della reobase) e siano in contrasto con quelli recentissimi di Viziano che, al contrario degli AA. ricordati, nella fatica estenuante (corsa di Km. 42.750 a tempo di gara) trovò in 7 casi su 8 una diminuzione della cronassia dei muscoli soleo e gemelli.

Si tratta in diverse condizioni di esperienza; nei nostri casi di un lavoro moderato, in quelli di B. e L. di un lavoro protratto fino all'affaticamento, in quelli di Viziano di un enorme sforzo atletico spinto fino alla fatica estenuante.

II Gruppo. — *Cardiaci compensati.*

I dati riportati nella tavola seguente concernono 6 cardiaci clinicamente ben compensati. Le ricerche sono state effettuate secondo le modalità e nell'ordine già descritto.

Risulta da questi dati che il soleo stimolato nel suo punto motore, esaminato a riposo, presenta un valore medio di cronassia di 0σ 22.6, un valore cioè un po' inferiore a quelli normali (valore normale tra 0 σ 24 e 0 σ 36). La cronassia del nervo a riposo è identica a quella del muscolo.

Dopo il lavoro si è avuto un leggero e non costante aumento della cronassia del muscolo; media 0 σ 28,6; dopo 10' di riposo si ha in genere il ritorno ai valori iniziali (che è mancato solo nei casi 5 e 6). L'aumento della cronassia subito dopo il lavoro si è avuto in 5 casi, ma in un caso è stato così leggero da non potere essere preso in considerazione, negli altri 4 abbastanza netto; va notato però che le cifre ottenute mostrano solo in due casi un aumento dai valori massimi normali.

Per quanto riguarda i rapporti tra la cronassia del nervo e del muscolo subito dopo il lavoro, l'isocronismo non è assoluto (valore medio della cronassia del nervo 0 σ 26, ma si tratta di lievi differenze.

In conclusione ci sembra di potere affermare che in genere i cardiaci ben compensati presentano, dopo uno sforzo moderato, un comportamento che non si differenzia nettamente dal normale; però facciamo notare che il lavoro da essi compiuto è notevolmente minore di quello cui furono assoggettati gli individui sani e che in ricerche preliminari abbiamo constatato che questi in un lavoro simile non presentavano neppure quelle lievi modificazioni che invece abbiamo potuto osservare aumentando lo sforzo.

Il dato che ci sembra più interessante è la netta diminuzione della cronassia del muscolo e del nervo a riposo da noi osservata in due casi. Come risulterà dall'esame del terzo gruppo noi abbiamo potuto constatare una chiara diminuzione della cronassia in casi di leggera insufficienza cardiaca. Questi risultati possono essere paragonati a quelli di Knorre, che ha studiato le modificazioni dei valori cronassici in rapporto al metabolismo. Questo A. ha ritenuto utile non limitare le osservazioni ad un solo muscolo, ma analizzare le correlazioni tra i valori della cronassia di diversi muscoli; egli ha studiato segnatamente i rapporti tra la cronassia dell'extens. digit. com. e quella del flessore ulnare del carpo per l'arto superiore; del tibiale ant. e del peroneo lungo per l'altro inferiore. La configurazione, che risulta unendo in una grafica questi dati, è stata chiamata dall'A. « rilievo di cronassia ».

Normalmente il rapporto fra cronassia del tibiale ant. e del peroneo lungo è di 1:1 o di 2:1 (a secondo se il tibiale era esaminato nella sua porzione prossimale o distale).

Nella insufficienza cardiaca, accanto a casi che non presentano alcuna alterazione, ve ne sono altri in cui è stata notata una inversione nel rilievo di cronassia dell'arto inferiore che è divenuto di 1:2 (il valore della cronassia del peroneo lungo discende o al limite inferiore del valore normale o più basso). Tuttavia l'A. fa notare che una inversione del rilievo di cronassia non può essere considerato tipico della insufficienza cardiaca iniziale.

In conclusione dalle ricerche di Knorre e dalle nostre (vedi appresso) risulta una leggera, ma netta, diminuzione della cronassia nella insufficienza cardiaca iniziale (che tuttavia non è costante).

Ci sembra, se ulteriori dati confermeranno, di potere ammettere che nei casi clinicamente ben compensati, in cui si osserva una diminuzione della cronassia, questa può essere ritenuta espressione di una insufficienza latente non rivelabile al momento dell'esame in base a sintomi clinici; nei nostri due casi, nei giorni immediatamente successivi all'esame, furono notati sintomi di lieve insufficienza cardiaca (dispnea da sforzo, leggera cianosi). Facciamo inoltre notare che in essi mancò dopo 10 minuti di riposo il ritorno ai valori iniziali di cronassia.

III Gruppo. — *Cardiaci scompensati.*

Nella tavola seguente sono esposti i dati principali e, ove necessario, brevi notizie cliniche. Anche in questo gruppo la reobase non ha presentato che leggere modificazioni e sempre in senso contrario a quelle della cronassia, perciò i suoi valori non vengono riportati. In tutti i casi in cui la cronassia risultava nettamente aumentata subito dopo lo sforzo, e in seguito a questo il malato era evidentemente dispnoico, fu esaminata la cronassia non solo del muscolo che aveva partecipato al lavoro, ma anche di quelli dell'arto superiore (bicipite, flessore comune delle dita) nel presupposto che potessero essersi stabilite delle modificazioni della cronassia anche in altri territori muscolari; ma le cifre esprimenti questa risultarono sempre immodificate, rispetto a quelle ottenute a riposo; perciò questi dati non sono esposti nella tavola.

In malati con gravissimo scompenso fu trovata elevata la cronassia dei muscoli degli arti superiori, come pure quella degli arti inferiori, già in

CARDIACI SCOMPENSATI.

Iniziali	Data	Diagnosi e note cliniche	Frv.	Resp.	Cr. ρ	Lav.	Frv.	Resp.	Cr. σ	Rip.	Frv.	Resp.	Cr. σ
1. L. R. .	15-6-32	*Insuff. mitralica.* Lieve dispnea da sforzo.	90	18	0. 12 0. 12	32	90	20	0. 20 0. 18	10'	90	20	0. 20 0. 18
2. T. C. . .	15-6-32	*Insuff. e stenosi mitrale.* Lievissimi edemi pretibiali, fegato all'arcata, lieve cianosi, dispnea da sforzo.	100	20	0 16 0. 16	32	110	22	0. 16 0. 16	10'	100	20	0. 16 0 16
3. C. C. . .	15-6-32	*Lues, insuff. aortica.* Abbastanza ben compensato, solo lieve cianosi, lieve dispnea da sforzo.	100	20	0. 10 0. 10	32	100	25	0. 12 0. 10	10'	100	20	0. 12 0. 10
4. B. I. . .	16-6-32	*Insuff. e stenosi della mitrale.* Gravidanza al terzo mese; lieve cianosi e dispnea da sforzo.	100	18	0. 30 0. 30	32	110	28	0. 40 0. 30	10'	100	20	0. 28 0. 28
5. D. S. S. .	16-6-32	*Vizio composto della mitrale, insuff. aortica.* Fegato a un dito dall'arco, dispnea da sforzo.	100	20	0. 22 0. 20	32	110	25	0. 32 0. 20	10'	100	20	0. 26 0. 26
6. B. L. . .	16-6-32	*Vizio composto della mitrale, fibrill. auricolare.* Fegato all'arcata, lievi edemi malleolari e pretibiali, dispnea da sforzo.	100	20	0. 22 0. 22	32	110	22	0. 27,6 0. 27	10'	90	24	0. 25 0. 25
7. B. L. . .	16-6-32	*Lues, aortite, aneurisma dell'aorta discendente.* Dispnea da sforzo e lieve dispnea anche a riposo.	70	25	0 34 0. 34	32	80	25	0. 42 0 40	10'	70	24	0. 34 0. 34

Iniziali	Data	Diagnosi e note cliniche	Frv.	Resp.	Cr. σ	Lav.	Frv.	Resp.	Cr. σ	Rip.	Frv	Resp.	Cr. σ
8. P. A. . .	18-6-32	*Insuff. e stenosi della mitrale, fibrillazione auricolare.* Fegato a 2 dita dall'arco, dispnea anche a riposo.	96	28	0. 20 0. 20	32	110	32	0. 32 0. 30	10'	100	28	0. 20 0. 20
9. A. N. . .	20-6-32	*Insuff. e stenosi mitralica, fibrillaz. auricolare.* Dispnea anche a riposo, fegato a 2 dita dall'arco.	120	36	0. 32 0. 32	32	120	40	0. 44 0. 40	10'	110	36	0 36 0 30
10. A. F. . .	1-7-32	*Insuff. e stenosi mitralica.* Primi sintomi di scompenso dopo un parto nel 1929, alternative di miglioramento e peggioramento, attualmente dispnea anche a riposo. Fegato a 2 dita dall'arco.	80	36	0. 0 0. 30	32	90	40	0. 40 0. 30	10'	80	36	0. 36 0. 30
11. C. R. . .	2-7-32	*Lues. insuff. aortica.* Più volte attacchi di asma cardiaca, poi ricompensato, attualmente solo dispnea da sforzo.	76	24	0. 14 0. 14	32	80	24	0. 14 0 14	10'	74	22	0. 14 0 14
Id.	1-11-32	Grave scompenso, intensa dispnea anche a riposo. Obitus 1° dicembre 1932.	108	40	0. 62,8 0. 62	32	120	50	1. 20 1. 20	10'	110	36	0. 80 0. 60
12. D. G. . .	15-6-32	*Insuff. e stenosi della mitrale, fibrillaz. auricolare.* Dispnea anche a riposo, fegato a 3 dita dall'arco.	98	36	0. 24,8 0. 24	32	110	40	0. 75 0. 70	10'	90	36	0. 32 0. 32
Id.	4-8-32	Discretamente ricompensata.	69	16	0. 24 0. 24	32	80	20	0. 32 0. 24	10'	70	20	0. 28 0. 24

Iniziali	Data	Diagnosi e note cliniche	Frv.	Resp.	Cr. σ	Lav.	Frv.	Resp.	Cr. σ	Rip	Frv.	Resp.	Cr. σ
13. R. A. . .	9-6-32 . .	*Insuff. e stenosi della mitrale, fibrillaz. auricolare.* Notevole dispnea a riposo, fegato all'ombellicale.	80	36	0.38 0.38	32	90	40	0.62 0.50	10'	90	30	0.40 0.38
Id.	22-8-32	Ritorna in Ospedale in gravissimo scompenso, fortissima dispnea e cospicui edemi degli arti inferiori. Impossibile fare eseguire il lavoro; a causa degli edemi viene esaminata la cronassia all'arto sup., *flessore sup. delle dita.*	128	44	0.64 0.64								
Id.	1-9-32	Un po' migliorata, però sempre grave scompenso, edemi degli arti inf. Si esamina la cronassia del *flessore sup. delle dita;* come lavoro si fa eseguire 20 volte il sollevamento di un peso di 2 Kg.	98	24	0.20 0.20	Kg. 2 20 volte	1[illegible]0	[illegible]8	0.65 0.50	10'	96	24	0.34 0.20
14. G. O. . .	3-8-32	*Vizio composto della mitrale, fibrill. auricolare.* Dispnea anche a riposo, fegato a 2 dita dall'arco, fatti 19 gradini si interrompe lo sforzo per la dispnea.	96	36	0.51 0.51	19	1[illegible]0	45	0.90 0.70	10'	84	28	0.64 0.61
Id.	21-8-32	Discretamente migliorata.	68	22	0.28 0.28	32	68	28	0.2[illegible] 0.28	10'	58	22	0.28 0.28

Iniziali	Data	Diagnosi e note cliniche	Frv.	Resp.	Cr. σ	Lav.	Frv.	Resp.	Cr. σ	Rip.	Frv.	Resp.	Cr. σ
Id.	13-11-32	Ritorna in gravissimo scompenso. Cospicui edemi degli arti inf. e forte dispnea. Impossibile il lavoro e a causa degli edemi cronas., arti sup. *Bicipite flessore sup. delle dita.* Obitus il 22-3-33.	200	40	Bic. 0 40 0 20 Fless. sup. dita 0. 70 0. 60								
15. M. C. . .	20-8-32	*Miocardite, fibrillaz. auricolare, insuff. cardiaca.* Forte dispnea, date le gravi condizioni non può eseguire il lavoro.	120	40	0 80 0. 60								
Id.	27-8-32	Condizioni un po' migliorate. Cronassia *soleo e flessore sup. delle dita.*	100	28	0. 68 0. 58 Fless. 0 40 0. 40	32	110	36	0. 86 0. 58 Fless. 0 40 0 40	10'	100	28	0. 60 0. 50 0. 40 0. 40
Id.	15-9-32	Discretamente ricompensato. cr. soleo.	90	25	0 36 0. 36	32	110	30	0 36 0. 36	10'	90	25	0 36 0. 36
16. M. A. . .	16-9-32	*Insuff. e stenosi della mitrale, fibrillaz. auricolare.* Dispnea anche a riposo, fegato a 3 dita dall'arco.	120	36	0 36 0. 36	32	140	40	0. 60 0. 50	10'	100	34	0. 268 0. 26
Id.	1-10-32	Notevolmente migliorata.	90	25	0. 26 0. 26	32	100	25	0 26 0. 26	20'	90	25	0. 26 0. 26

Iniziali	Data	Diagnosi e note cliniche	Frv.	Resp.	Cr. σ	Lav.	Frv.	Resp.	Cr. σ	Rip.	Frv.	Resp.	Cr, σ
17. N. M. . .	20-9-32	*Ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, cardiosclerosi, insuff. cardiaca.* Primi sintomi di scompenso nel 1929, si aggravano progressivamente; al momento dell'esame scompenso grave, dispnea, fegato a 3 dita dall'arco. Obitus il 2-21-32.	80	36	0. 60 0. 60	32	100	40	1. 60 0. 80	10'	90	34	0. 80 0. 60
18. E. R. . .	15-832	*Arteriosclerosi, cardiosclerosi, insuff. cardiaca.* Bevitore. R. W. negativa. Primi sintomi di scompenso nel maggio 1932, si aggravano rapidamente, attualmente condizioni gravissime, dispnea intensa, fegato all'ombellicale. Impossibile lavoro. Obitus il 3-9-32.	120	40	0. 78 0. 70								
19. P. M. . .	24-6-32	*Insuff. e stenosi della mitrale.* Gravidanza all'8° mese, insufficienza cardiaca.	98	30	0. 50 0. 50	32	110	35	1. 024 0. 80	10'	98	26	0. 48 0. 50
20. B. G. . .	28-6-32	*Ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, cardiosclerosi, insuff. cardiaca.* Per la dispnea notevole e le gravi condizioni non può eseguire lavoro.	120	40	0. 80 0. 60								
Id.	28-7-32	Condizioni un po' migliorate. In seguito però si è nuovamente scompensato. Obitus il 19-9-32.	90	30	0. 60 0. 60	32	110	36	0. 80 0. 60	10'	90	30	0. 60.6 0. 50

condizioni di riposo; in alcuni casi in cui per la presenza di edemi non fu possibile esaminare la cronassia del muscolo soleo fu esaminata solo quella del flessore comune delle dita o del bicipite. In alcuni casi per le gravissime condizioni di scompenso non fu possibile fare eseguire alcun lavoro e la cronassia fu esaminata solo in condizioni di riposo.

Dai dati su esposti risulta un valore medio della cronassia per il muscolo soleo, a riposo, di 0 σ 32.3 per il nervo di 0 σ 28.4 dopo il lavoro per il muscolo di 0 σ 55.3, 0 σ 42 per il nervo; dopo 10' di riposo 0 σ 32.9 per il muscolo, 0 σ 29.1 per il nervo.

Dunque già da questo esame complessivo risulta:

1) un leggero aumento della cronassia anche a riposo;

2) un netto aumento della cronassia dopo lo sforzo;

3) il mancato ritorno ai valori iniziali dopo 10' di riposo;

4) la mancanza dell'isocronismo tra nervo e muscolo e l'accentuarsi dell'eterocronismo subito dopo lo sforzo, il persistere di questo dopo 10' di riposo. Le modificazioni della cronassia del nervo per lo sforzo si mostrano sempre meno cospicue che nel muscolo.

Ma per una più esatta interpretazione dei dati raccolti, che apparentemente possono sembrare contraddittori, necessita un esame più dettagliato. Distinguiamo perciò:

1) *Casi in cui clinicamente vi erano solo sintomi di leggera insufficienza cardiaca* (numeri 1, 2, 3, 4, 11 in data 7 febbraio 1932). — In essi, ad eccezione del caso n. 4 in cui la cronassia a riposo era perfettamente normale, risultò una netta diminuzione della cronassia; il valore medio a riposo è di 0.16,4; ugualmente per il nervo.

Dopo il lavoro si ha un aumento poco notevole a carico del muscolo (media 0 σ 20.4) e ancora meno a carico del nervo il cui valore cronassico spesso non si modifica (valore medio 0σ18.5); dopo 10' minuti di riposo non si osserva il perfetto ritorno ai valori iniziali; il valore medio della cronassia del muscolo è di 0σ19.4; per il nervo 0 σ 18.5. Lo sforzo dunque fa scomparire l'isocronismo prima esistente e questo non si ristabilisce esattamente e regolarmente dopo 10' di riposo. Come si vede inoltre nelle tre diverse condizioni in cui viene esaminato il P. la cronassia risulta sempre inferiore al normale.

2) *Casi con sintomi di scompenso cardiaco netto, ma non di speciale gravità.* — In questo gruppo sono compresi anche alcuni casi che furono esaminati precedentemente o successivamente in gravi condizioni di scompenso; i casi a cui ci riferiamo sono il n. 5, 6, 7, 8, 11 (in data 4 agosto 1932), 14 (in data 15 settembre 1932), 16 (in data 10 ottobre 1932).

In essi a riposo la cronassia per il muscolo è o intorno a valori un po' inferiori a quelli normali o del tutto normali; media per il muscolo 0.26,5, per il nervo 0 σ 26 3. Dunque l'isocronismo normale è pressochè conservato. Dopo il lavoro anche in questo gruppo si ha un moderato aumento dei valori cronassici, che pertanto solo eccezionalmente superano i valori massimi normali e nella media permangono entro i limiti normali; la media per il muscolo è 0 σ 31.8, per il nervo 0 σ 29.3

Si ha dunque la comparsa di un eterocronismo tra nervo e muscolo subito dopo lo sforzo; dopo 10' di riposo si osserva anche in questo gruppo

la mancanza di un ritorno assoluto ai valori iniziali (che però è presente in molti casi); la media per il muscolo è 0 σ 27.3, per il nervo 0 σ 27.

In questo secondo gruppo dunque si hanno sempre delle cifre medie che rientrano nei limiti del normale.

3) *Casi con insufficienza cardiaca grave o gravissimi.* — In essi già a riposo si osserva un netto e cospicuo aumento della cronassia ed un marcato eterocronismo; media per il muscolo 0σ53, per il nervo 0σ45.9. Dopo lo sforzo si ha un fortissimo aumento della cronassia per il muscolo, media 0σ85.5; l'aumento è pure assai evidente a carico del nervo il cui valore media di cronassia è di 0 σ 62.8. Dopo 10' di riposo si osservano ancora valori della cronassia molto elevata sia a carico del nervo che del muscolo, media rispettiva 0 σ 42, 0 σ 41.2.

Dunque in conclusione in quest'ultimo gruppo si hanno sempre valori molto al di sopra dei limiti normali, con un fortissimo aumento dopo lo sforzo e un persistere di valori elevati dopo 10' di riposo (nella cifra media figura dopo il riposo di 10' un valore un po' inferiore a quello iniziale, però va notato che all'alta cifra iniziale concorrono casi gravissimi in cui non fu possibile fare eseguire lo sforzo).

L'eterocronismo fra nervo e muscolo è sempre evidente.

Facciamo notare però che in due casi non si è avuto il comportamento indicato (casi n. 9 e 10; scompenso piuttosto grave, cronassia a riposo normale, modico aumento dopo lo sforzo). Tutti i dati che abbiamo fin qui esaminati risulteranno nel loro insieme con maggiore chiarezza dal seguente diagramma.

Nei quattro casi con gravissimo scompenso in cui fu esaminata solo la cronassia del flessore superficiale delle dita, a causa dei cospicui edemi degli arti inferiori e non fu fatto eseguire alcun lavoro date le gravi condizioni e la forte dispnea, la cronassia di questo muscolo risultò sempre molto elevata; media 0.67 (la cronassia normale del flessore comune delle dita è compresa tra 0.20 e 0.37); per il nervo la media è stata di 0.56. In un solo caso in cui fu fatto eseguire uno sforzo con partecipazione di questo muscolo la cronassia si elevò cospicuamente subito dopo il lavoro; anche per il bicipite si è avuto un forte aumento a riposo nei casi con gravissimo scompenso. In conclusione dunque per i muscoli flessori degli arti superiori, nei casi con gravissimo scompenso, si è avuto lo stesso comportamento che per il soleo.

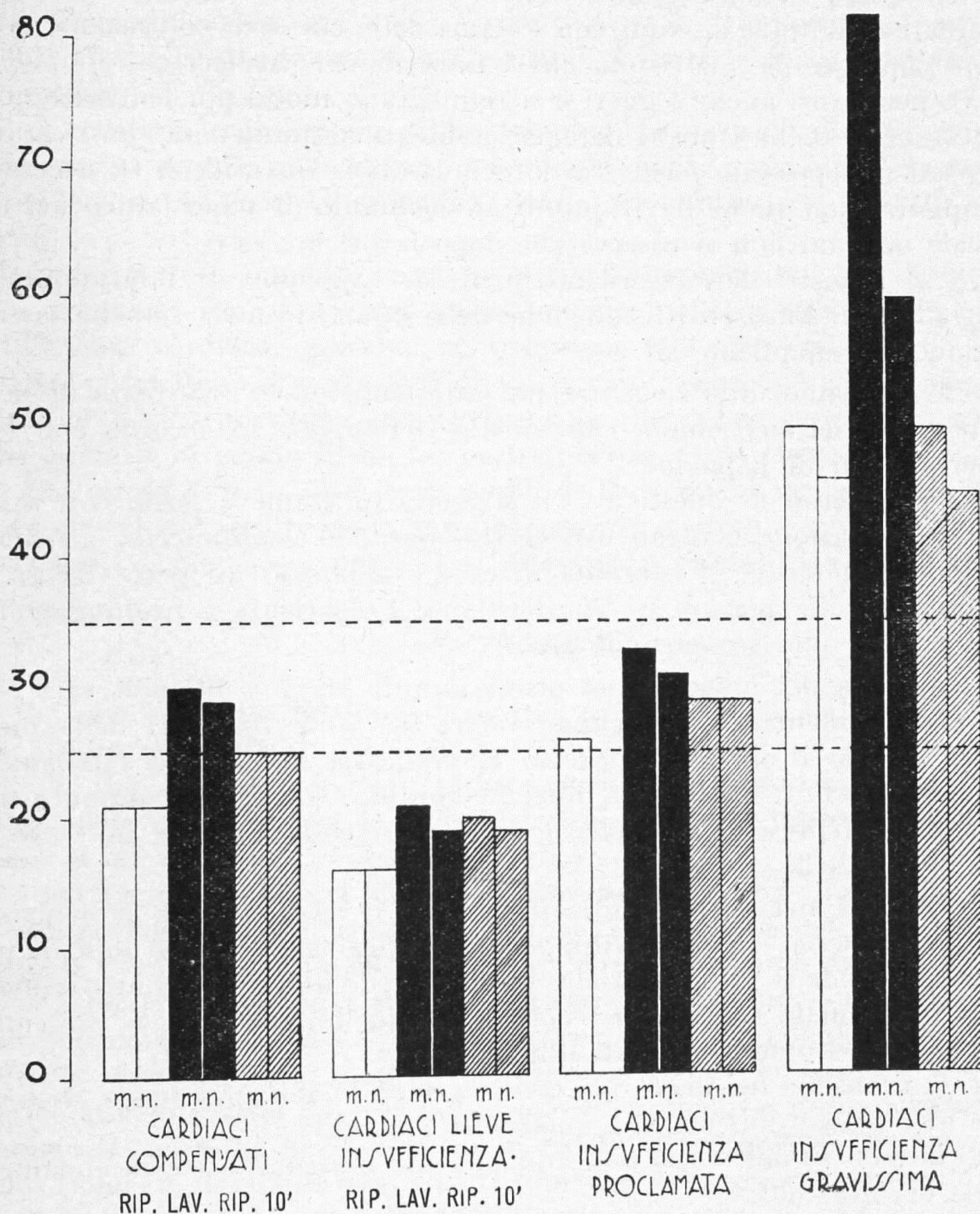
Infine facciamo notare che nei casi in cui si è avuta la possibilità di praticare più esami in varie condizioni cliniche è stato costantemente osservato l'aumento dei valori della cronassia, sia a riposo, sia dopo sforzo, con l'aggravarsi dello scompenso; la diminuzione corrispondentemente al miglioramento clinico.

Questi risultati ci sembra ricordino abbastanza quelli ottenuti da Knorre nei diabetici; questo A. ha riscontrato una diminuzione nella cronassia e una inversione del già ricordato rilievo di cronassia nel diabete grave, un aumento notevole nel coma diabetico. Lo studio continuato della cronassia del diabete grave ha mostrato che con il progressivo peggioramento i valori della cronassia scendono fino a un certo limite minimo, poi aumentano e si mostrano nettamente elevati nel coma.

Noi abbiamo riscontrato spesso una diminuzione della cronassia del muscolo soleo nei casi di insufficienza cardiaca leggera, valori normali nei casi

con sintomi netti di scompenso ma senza speciale gravità; in entrambi i casi dopo lo sforzo si è avuto un aumento della cronassia, che però, nel primo caso rimaneva inferiore alla media normale, nel secondo entro i limiti normali: dopo il riposo a differenza dal normale e dai cardiaci compensati non si aveva un ritorno ai valori iniziali.

CRONASSIE NEI CARDIACI COMPENSATI E CON INSUFFICENZA CARDIACA.



Le due linee orizzontali tratteggiate indicano i limiti dei valori normali.

Nei casi gravi o gravissimi si è osservato una cronassia già elevata a riposo che aumentava cospicuamente con lo sforzo, o una cronassia a riposo intorno a valori massimi del normale e che superava notevolmente questi dopo il lavoro.

Per la interpretazione dei dati di maggior rilievo da noi osservati (aumento notevole della cronassia dopo sforzo leggero, cronassia elevata anche

a riposo nei casi gravissimi, mancato ritorno a valori normali dopo 10' di riposo) viene naturale di pensare che questi dati esprimano la facilità con cui i muscoli dei cardiaci si stancano per lavori anche lievi e nei casi, in cui, già a riposo, la cronassia si mostrò elevata, ammettere che i muscoli di questi soggetti si trovino a riposo in quelle condizioni che nei normali si stabiliscono dopo uno sforzo così notevole da spingerli alla stanchezza.

Perciò questi dati potrebbero essere considerati concordanti con quelli già ricordati di Büttner ottenuti con l'esame delle curve di contrazione e con quelli di Eppinger da cui risulta che i muscoli dei cardiaci entrano in debito di O_2 per lavori anche leggeri e si reintegrano molto più lentamente che i sani. Cosicchè anche i nostri dati porterebbero ad ammettere che i cardiaci scompensati non possono fornire ai loro muscoli la quantità di O_2 necessaria per compiere sforzi anche lievi, quindi un accumulo di acido lattico nei muscoli quale nei sani non si osserva che dopo lavori eccessivi.

Però se i nostri dati ricordano quelli di Lapicque, di Bourguignon e Laugier, sulle modificazioni fisiologiche della cronassia nella stanchezza, non corrispondono esattamente ad essi.

Perciò crediamo utile ricordare più minutamente le esperienze di Bourguignon e Laugier nell'uomo, che sono perfettamente in accordo con i lavori sperimentali di Lapicque.

Nella esperienza di questi AA. il soggetto in esame è posto con avambraccio in pronazione e mano distesa sull'asse dell'avambraccio, un dito è tenuto in estensione e all'estremità di esso è applicato un peso (da gr. 50 a 200), le altre dita restano in semiflessione; l'esperienza è prolungata fino a che il p. non può sostenere il peso.

La cronassia del muscolo nei primi minuti (da 7 a 13) non varia, poi comincia ad aumentare e raggiunge valori 2-3 volte superiori della media normale; quando il peso è soppresso la cronassia diminuisce rapidamente per tornare al valore iniziale in qualche minuto. La reobase durante tutta l'esperienza non presenta che piccole variazioni costantemente in senso inverso a quelle della cronassia.

La cronassia nel nervo risulta immutata, invece aumenta la reobase e l'aumento di questa segue lo sviluppo della fatica; subito dopo tolto il peso la reobase riprende il valore iniziale. Come si vede dunque il comportamento della cronassia nella stanchezza fisiologica e quello nei cardiaci presentano tra loro le seguenti fondamentali differenze:

1) la cronassia nel nervo nei cardiaci dopo lo sforzo aumenta anch'essa sebbene meno notevolmente che quella del muscolo;

2) la reobase nel nervo non aumenta ma presenta lo stesso andamento di quella del muscolo;

3) cessato il lavoro la cronassia tende a diminuire ma in genere permane elevata per un periodo di tempo abbastanza lungo.

Perciò si conclude che, se pure si vuole ammettere che le modificazioni della cronassia per lo sforzo siano dovute alla fatica, questa, in organi meiopragici, quali i muscoli dei cardiaci, deve indurre modificazioni dell'eccitabilità diverse che nei normali. Ci sembra interessante far notare, a differenza dal sano, il mancato ritorno ai valori normali della cronassia dopo 10' minuti di riposo, il che fa ritenere che il muscolo dei cardiaci si rein-

tegra lentamente e lentamente elimina quei fattori che hanno portato ad un aumento della cronassia.

Mi sembra che per la interpretazione dei fatti su esposti giovi ricordare che nel muscolo a riposo vi sono una grande quantità di capillari vuoti i quali si riempiono durante l'attività (Krogh); nella insufficienza circolatoria l'afflusso sanguigno può divenire insufficiente onde una sproporzione tra richiesta e apporto di O_2 (Bergmann), (di cui potrebbero essere una espressione le modificazioni dei valori cronassici). Ciò comporta un pericolo di acidosi al quale sono specialmente sensibili i centri respiratori e vasomotori (Bergmann).

Si comprende che in un primo tempo si hanno solo modificazioni della cronassia in seguito allo sforzo; quando vi è un gravissimo scompenso e un'acidosi circolatoria la cronassia risulta profondamente alterata anche a riposo.

Come si vede dunque, secondo questa interpretazione, le modificazioni della cronassia esprimono dei perturbamenti nella periferia, seguenti alla insufficienza cardiaca, ma che, contribuendo allo stabilirsi di uno stato di acidosi, permettono il costituirsi di un circolo vizioso per cui il danneggiamento periferico interviene nel causare una alterazione generale, i cui effetti sono risentiti in prima linea dai centri nervosi e dal cuore.

Dal punto di vista clinico lo studio della cronassia nei cardiaci permette di seguire il progredire della insufficienza circolatoria e fornisce una documentazione obbiettiva e spesso assai precoce del grado della insufficienza circolatoria.

Conclusioni.

In base a quanto ho fin qui esposto credo di poter stabilire le seguenti conclusioni riassuntive:

1) Nei normali dopo un lavoro generale discreto si ha un modico aumento della cronassia sia a carico del nervo che del muscolo; dopo 10' di riposo si ha il ritorno ai valori iniziali.

2) La cronassia del muscolo soleo nei cardiaci compensati presenta un comportamento assai simile al normale sia a riposo sia dopo uno sforzo (il quale però è notevolmente minore di quello compiuto dai sani).

3) Nella insufficienza circolatoria leggera si ha spesso una diminuzione dei valori della cronassia a riposo sia a carico del nervo che del muscolo; dopo un lieve sforzo (5 volte minore di quello compiuto dai sani) si osserva un modico aumento della cronassia a carico del muscolo e uno anche meno accentuato a carico del nervo, per cui si ha un eterocronismo tra nervo e muscolo. Dopo 10' di riposo non si ha il ritorno a valori identici a quelli iniziali.

4) Nei cardiaci con scompenso netto, ma non di speciale gravità, si osserva, dopo un leggero lavoro, un aumento della cronassia, un eterocronismo tra nervo e muscolo, il mancato ritorno ai valori iniziali.

5) Nella insufficienza cardiaca grave o gravissima già a riposo si può osservare un aumento notevole della cronassia, che si accentua spiccatamente dopo lo sforzo; un netto eterocronismo, la persistenza di valori elevati della cronassia dopo 10' di riposo.

6) È possibile in tal modo, attraverso le modificazioni della cronassia, seguire il progredire della insufficienza circolatoria.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver brevemente ricordato le più recenti indagini sulla insufficienza circolatoria espone le sue ricerche sulla cronassia di alcuni muscoli periferici in individui normali e nei cardiaci compensati e scompensati, a riposo e dopo sforzo. Da queste risulta nei compensati un comportamento simile al normale; nell'insufficienza cardiaca lieve spesso una diminuzione della cronassia; nella insufficienza proclamata spesso valori normali a riposo, leggero aumento dopo sforzo, mancato ritorno ai valori normali.

Nelle insufficienze cardiache gravi o gravissime aumento notevole sia a riposo che dopo sforzo.

Infine nella insufficienza circolatoria si osserva quasi sempre dopo lo sforzo un eterocronismo tra nervo e muscolo.

BIBLIOGRAFIA.

BAUMANN. Verh. d. Gesell. f. inn. Med., 1930, n. 348.
BECHMANN. Cit. da ROMBERG.
BERGMANN. *Funkt. Path.* Berlin, Springer, 1932
BOURGOIGNON ET LAUGER. C. R. Acc. d. Sc., vol. 176, 1925, pag. 195.
ID. C. R. Acc. d. Sc., t. 187, 1928, pag. 846.
BOURGUIGNON ET HALDANE. C. R. Acc. d. Sc., t. 18, 1925, pag. 321.
BÜTTNER. Klin. Woch., 1929, 1, 601.
EPPINGER H., KISCH F. u. SCHWARZ H. *Das Versagen des Kreislaufs.* Berlin, Springer, 1927.
ID. *Zur Path. d. Kreislaufkorr. Handb. d. Physiol.*, Berlin, 1930.
JAHN. Cit. da ROMBERG.
LAPICQUE. C. R. Soc. Biol., LXXXII, 772, 1929.
LAUTER. Münch. Med. Woch., n. 13-14, 1930.
LUNDSGARD. Cit. da LAUTER
MASPES e VISENTINI. Gior. R. Acc. Med., Torino, LCVI, 1933.
ROMBERG. *U. d. Dekomp. d. erworb. Herzklappenfeh. u. i. Behand.* (R. a. d. XLI Kongr. deuts. Gesell. f. inn. Med. in Wiesbaden. 10, aprile 1929). Berlin, Springer, 1929.
SAINTON P., BOURGUIGNON G., TURPIN R., GUILLAIMIN C. H. O. Ann. d. Med., 1925, p. 561, 585.
KNORRE. Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 1930, 168-1-51.
KREHL. *Ent., Erk., Behan. inn. Krank.* Vogel, Leipzig, 1930.
KROGH. *Anat. u. Phys. d. Kappill.* Berlin, Spinger, 1924.
VIZIANO. Rass. Med. Applic. al Lav. industr., n. 2, 1933, pag. 125-137.
WENCHEBACH. *Herz. u. Kreislauffinsuff.* Dresden u. Leipzig, Steinkopff, 1931.

NOTE POLEMICHE

Osservazioni cliniche e fisiopatologiche sopra un caso di anemia aplastica.

Il prof. M. Lusena nel descrivere un caso interessantissimo di anemia aplastica totale (1), curato per anni con grandi trasfusioni sanguigne, ha espresso alcune considerazioni sui pericoli particolari cui la trasfusione esporrebbe tali pazienti, giungendo anzi a compilare una tabella di specifiche incompatibilità degli anemici aplastici rispetto a ripetute trasfusioni.

Queste considerazioni mi sembrano assai poco persuasive e meritevoli ad ogni modo di un breve commento.

Il caso descritto con minuziosa ed encomiabile cura è veramente eccezionale e forse unico del genere finora. Si tratta di un paziente in cui la rigenerazione fisiologica dei globuli rossi appariva completamente annullata, sicchè la ematosi poteva essere assicurata solamente dalle emazie estranee periodicamente trasfuse.

La assenza di globuli propri risulta accertata dal fatto che, appartenendo il paziente notoriamente al gruppo A e venendo la trasfusione ordinariamente praticata con donatori universali, cioè del gruppo O, in nessun momento del decorso morboso si riuscì a dimostrare nel sangue circolante presenza praticamente apprezzabile (cioè superiore al 5 %) di globuli A.

Così stando le cose, intervennero in due occasioni accidenti emolitici di notevole gravità, che il Lusena credette di poter interpretare nel modo seguente.

L'accidente emolitico si verificò in seguito a trasfusione di sangue ritenuto di gruppo A, cioè pari a quello del paziente, ma dopo che un certo tempo prima era stata praticata una trasfusione di sangue O. Il Lusena argomenta allora: in condizioni normali l'introduzione di sangue O in un individuo A è seguita dalla fissazione dell'agglutinina anti-A da parte dei globuli A circolanti in eccesso. Nell'anemico aplastico i globuli A proprî mancavano del tutto, in quanto preventivamente sostituiti in totalità dai globuli O introdotti con le precedenti trasfusioni.

L'agglutinina anti-A non potendosi fissare sui globuli circolanti, rimane libera. Una ulteriore trasfusione di sangue A — per quanto dello stesso gruppo reale del paziente — diventa incompatibile (come se fosse fatta in un individuo O) dandosi luogo ad accidenti

---

(1) Policlinico, Sez. Medica, 1933, n. 12.

emolitici. Ciò non potrebbe avvenire qualora nelle due ultime trasfusioni, si facesse precedere il donatore A a quello O.

Da questa argomentazione l'A. deduce l'esistenza di incompatibilità trasfusionali peculiari agli anemici aplastici e norme per una più sicura scelta dei donatori.

Orbene a me sembra che questo ragionamento presenti una fondamentale lacuna. Se a sottrarre l'agglutinina anti-A fossero idonei soltanto i globuli rossi A, è chiaro che nell'aplastico, pur di gruppo A, in cui essi mancano del tutto, la sottrazione non potrebbe aver luogo e il ragionamento apparirebbe esatto. Sta di fatto invece che in un individuo pertinente al gruppo A non solamente i globuli rossi sono capaci di legare l'anti-A, ma *tutte quante le cellule dell'organismo*, parenchimali e mesenchimali, che in grazia alla circolazione sanguigna e linfatica vengono a trovarsi in intimo contatto col plasma. Anche nel più grave anemico aplastico del gruppo A, in cui per circostanze contingenti venga a mancare completamente la formazione dei globuli rossi, non è da ritenersi verosimile che la struttura gruppo-specifica A, ereditariamente determinata in tutte le cellule somatiche, abbia potuto sparire.

Se, com'è da presumersi (ed occorrerebbe se mai una prova in contrario), le cellule somatiche continuano ad essere A, il potere fissatore rispetto alla agglutinina anti-A potrà bensì essere ridotto per la mancanza dei globuli rossi, ma dovrà pur sempre ritenersi permanentemente efficiente.

Che ciò sia effettivamente, ce lo dimostra lo stesso caso del Lusena: malgrado che il paziente A avesse subìto numerose ed abbondanti trasfusioni di sangue O, malgrado che egli non contenesse mai emazie A, bensì solo O, il suo siero rimase costantemente un semplice anti-B, dandosi luogo ad una situazione qualificata (nel titolo stesso del lavoro) quale « dissociazione siero-globulare ». Non consta che si sia mai trovata agglutinina anti-A nel paziente, il che avrebbe simulato un integrale cambiamento di gruppo sanguigno.

Ora, dal momento che agglutinina anti-A è stata abbondantemente introdotta (assieme all'anti-B) mediante le trasfusioni O, la sua scomparsa isolata dimostra chiaramente che essa è stata elettivamente assorbita; e poichè non ha potuto essere assorbita dai globuli A inesistenti nel paziente, è necessario oltrechè logico ammettere che fu assorbita dalle cellule somatiche, tuttora provviste delle qualità antigene gruppo-specifiche ereditarie.

Per questi motivi ritengo che l'interpretazione dottrinaria data al supposto pericolo trasfusionale peculiare agli anemici aplastici sia priva di fondamento, e che le norme prudenziali proposte non possano da essa trarre alcuna giustificazione.

Nel caso speciale poi, meno che mai potrebbe essa trovare applicazione: difatti ad un ulteriore controllo fatto nella Clinica risultò che l'incidente emolitico lamentato era stato dovuto alla causa più evidente e banale: l'errore nell'assegnazione del gruppo. Il donatore, qualificato A da precedenti determinazioni, apparve invece essere un B, epperciò incompatibile con un ricettore carico di agglutinina anti-B.

Non è la prima volta che uno scambio cosiffatto sembra prospettare difficili problemi, la cui oscurità svanisce non appena venga rettificato il materiale errore di assegnazione.

Prof. Leone Lattes

Direttore dell'Istituto di Medicina Legale della R. Univ. di Pavia.

*
* *

Quanto osserva il prof. Lattes sull'assorbimento dell'agglutinina da parte di tutte le cellule dell'organismo colle quali essa entra in contatto oltre che da parte dei globuli rossi è giustissimo. Tuttavia questa notizia così essenziale e da me trascurata pesa a parer mio molto più dal lato teorico, cioè serologico, che da quello pratico. Per dimostrare in un tessuto l'avidità verso determinati anticorpi o tossine si usa mettere in contatto col liquido che li contiene poltiglie del tessuto stesso e poi ricercarli in questo liquido dopo separazione. Suppongo che così sia stato fatto per il caso delle emoagglutinine. In tal modo si stabilisce tra gli elementi del tessuto e il plasma un intimo contatto molto simile a quello tra le cellule sanguigne e lo stesso plasma con cui vengono mescolate. Non avviene esattamente la stessa cosa quando il plasma circola naturalmente tra i tessuti integri. Comunque non mi consta (confesso di non aver fatto per questo indagini bibliografiche), che si siano compiute ricerche di assorbimento con circolazione artificiale attraverso organi esangui. Del resto la loro attuazione mi parrebbe tutt'altro che facile. In ogni modo mi sembra almeno probabile che l'assorbimento dell'agglutinina oltre che ridotto per assenza dell'imponente massa sanguigna, non possa essere addirittura istantaneo. E questo basta a giustificare le precauzioni da me proposte.

Nel paziente da me studiato si facevano trasfusioni di litri 1 1/2 e dai calcoli sulla velocità di anemizzazione e sulla vita dei globuli rossi ho dedotto (pag. 817) che tali dosi sembrino appunto le più convenienti per l'anemico aplastico. Dunque, trasfusioni fatte non con uno ma con due donatori. Subito dopo l'introduzione di cmc. 750 di sangue O nell'aplastico A l'agglutinina comincia ad essere assorbita dai tessuti e questo fatto trascurato da me e giustamente messo in evidenza dal prof. Lattes lascia supporre che a distanza di tempo non se ne trovi più libera in circolo. Infatti io non ne trovai, riconoscendo così al plasma la qualifica di II (A), cioè provvisto della sola agglutinina anti-B.

Siccome tali problemi furono da me prospettati solo in seguito, come nel lavoro è scritto, non mi venne fatto di eseguire la ricerca anche immediatamente dopo la trasfusione. Tuttavia è probabile che almeno per qualche minuto se ne trovi. Ora, come è calcolato a pag. 821, basta che l'agglutinina sia ancora a 1/100 mentre inizia la trasfusione del sangue del secondo donatore perchè ciò possa costituire un pericolo. E questa ha luogo un attimo appena dopo finita l'introduzione del sangue del 1°. A tale inconveniente è facile rimediare invertendo l'ordine delle due trasfusioni. Appena l'occasione si presenti sarà molto interessante studiare, come io prospetto a pag. 822, il tempo impiegato dall'agglutinina a scomparire e ci regoleremo a seconda dei risultati. A mia conoscenza questa ricerca non è stata mai eseguita nè proposta e richiede la presenza di un aplastico tenuto in vita con trasfusioni di sangue 1°.

Cimentando il suo plasma contro globuli A se il paziente appartiene al gruppo A e contro i globuli B se appartiene al gruppo B sarà facilissimo riconoscere in quanto tempo diminuisce e scompare in lui l'agglutinina estranea. Fino ad ora questo non si può dire e per il momento non mi sembra irragionevole supporre che l'agglutinina non possa durare a lungo, essendo destinata a sparire per assorbimento elettivo da parte dei tessuti, come giustamente mette in evidenza il prof. Lattes, ma che tuttavia tale assorbimento non sia addirittura istantaneo. In conclusione, presumibilmente non

avremo pericoli da agglutinine introdotte settimane o mesi prima, ma potremo averli da quelle introdotte da pochi momenti, quindi nel corso della stessa trasfusione.

Quanto vediamo nella pratica serologica conforta questa ipotesi. Infatti l'assorbimento completo o quasi di un anticorpo si ottiene solo attraverso un lungo contatto con l'antigene.

Dott. Marcello Lusena, aiuto e docente.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLI Roma, 1º Marzo 1934 - XII Num. 3

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. CESARE FRUGONI.

Ricerche sulle nefropatie.

I°). Il valore ed il significato della polipeptidemia in alcuni gruppi di nefriti

per il dott. CESARE MANZINI, ass. vol.

Non vi è più dubbio oggigiorno sulla grandissima importanza che si deve attribuire alle modificazioni biochimiche del sangue nel corso e nel determinismo di certi accidenti delle nefropatie, specialmente in riguardo alla ritenzione ed all'accumulo di sostanze azotate, derivanti da un alterato metabolismo proteico; è noto infatti, come l'aumento dell'azoto non proteico, vada sempre parallelo, in generale, all'aggravarsi di una insufficienza renale.

L'azoto non proteico o residuo (*N. R.*) o incoagulabile (*N. I.*) è quell'azoto, che si ottiene dal sangue totale o dal siero, dopo avere precipitate le proteine e che quindi ad esse non appartiene.

Questo *N. I.* che normalmente oscilla entro limiti assai notevoli da 0,20 al 0,40 ‰ di plasma, perchè contenente quote di N dipendenti largamente dalla alimentazione ed in rapporto coi diversi momenti della digestione, è rappresentato per circa la sua metà dall'N dell'urea e per l'altra metà da altri diversi e numerosi corpi azotati fra cui specialmente predomina l'N creatininico (circa il 25-28 %); il resto di questa parte di azoto è dato dall'N dell'acido urico (6-8 %) e degli aminoacidi (o meglio come fa osservare recentemente il Becher dell'azoto aminico, perchè in esso è compreso oltre l'N degli aminoacidi liberi, anche quello di alcune amine e dell'ammoniaca (circa il 12-15 %) ed infine da una piccola frazione del cosidetto azoto indosabile o col-

loidale di alcuni autori (Folin e Berglund 0,69 in media, Lambling 5-20 mlgr. %, WuHsien, Abel, Pincoff e Roullier, Pibram).

L'azoto polipeptico (*N. P.*) fa parte di questo *N. R.*

Se all'inizio furono prese come indice della ritenzione azotata le variazioni dell'azoto incoagulabile del sangue (Strauss, Volhard, Barlocco) si tentò poi dai diversi ricercatori, con più precisione, di cercare nelle modificazioni dei differenti componenti questo *N. R.* quelle chiarificazioni, che non potevansi ottenere dal differente comportamento, e non sempre regolare, dell'*N. I.*

Furono così successivamente studiati: il comportamento dell'azoto residuale, (l'N cioè che rimane quando all'*N. I.* si sottrae l'*N. U.*) specialmente da parte degli autori francesi (Chabanier, Laudat, Rathery, ecc.); le modificazioni della creatininemia in special modo dagli AA. americani (Myers e Killian, Folin e Denis, Neubauer, ecc), il cui significato fisiopatologico non fu trovato diverso da quello dell'urea, se non nel suo valore prognostico, essendo la ipercreatininemia indice di un più grave grado di insufficienza renale; le variazioni degli aminoacidi, la cui importanza patogenetica nelle nefriti fu esclusa da quasi tutti gli AA. (Becher, Laudat, Widal, ecc.); la presenza nel sangue di sostanze indossiliche, quali l'indolo e l'indacano (Ellinger, Rosemberg, Ausenda, Baar, ecc.), ma sopratutto (Becher e collaboratori, Cipriani e Ferrero, Volterra, ecc.) dei corpi azotati della serie aromatica, capaci di dare la *reazione xantoproteica* (creosoli, paracreosoli, fenoli, urocromogeno, ossiacidi aromatici) che in parte riguardano più una alterazione del metabolismo, che un disturbo della funzione secretoria renale.

Infine resta ancora da ricordare un gruppo di constatazioni relative ai corpi azotati a grossa molecola, di cui fanno parte: il cosidetto azoto indosabile (Lambling, Koyen e Nikolitich), il quale comprende l'N legato sopratutto agli istoni, secondo Folin e Berglund o ai peptoni, secondo Abel, Pincoff e Roullier, Hülse e Strauss; le albumose (Achard e Feuillé); l'azoto colloidale (Pibram e Klein) ed infine quello dei polipeptidi (Puech e Cristol, Manzini); corpi azotati, che sarebbero stati a volta a volta trovati aumentati nel sangue dei nefritici.

Assai interessanti sono le conclusioni a cui sono arrivati questi ultimi ricercatori sull'importanza della polipeptidemia nelle nefriti uremigene e del ruolo, che essa vi gioca nella patogenesi della uremia. Secondo Puech e Cristol il tasso dei polipeptidi che essi esprimono semplicemente come indice di polipeptidemia, non è proporzionale a quello azotemico, mentre è in rapporto colla gravità della malattia: una polipeptidemia leggera si accompagna ad uno stato generale discreto, una polipeptidemia di 0,150 ad un decadimento grave delle condizioni generali ed un indice di polipeptidemia di 0,300 e più sta ad indicare l'approssimarsi dell'uremia.

Noi vedremo nei nostri risultati confermate in gran parte queste conclusioni. Dai numerosi lavori complementari compiuti su queste modificazioni biochimiche del sangue nel corso delle nefropatie, a cui noi abbiamo brevemente accennato, perchè saranno trattate più ampiamente in un altro nostro lavoro, non ci risulta in fondo dimostrato, che alcuna delle sostanze da noi ricordate e facenti parte dell'*N. R.*, possa rappresentare un prodotto tossico capace di giocare un ruolo unico nel determinismo degli accidenti della insufficienza renale; oggi si deve credere piuttosto che la ritenzione di scorie azotate del ricambio abbia un ruolo importante non tanto direttamente, come

sostanze tossiche, ma in quanto questi cataboliti sono capaci di sviluppare in modo associato e conseguente tutta una serie di alterazioni di quelle condizioni del sangue e dei tessuti, che possono appunto assumere, nella produzione della fenomenologia uremica e del coma, la massima importanza (Micheli).

Si deve ritenere, che fra queste scorie azotate trattenute nel sangue siano specialmente tossiche per l'organismo ed il sistema nervoso quei prodotti intermediari del ricambio proteico, che per l'insufficiente eliminazione renale vanno accumulandosi nel sangue ove possono agire oltre che, per la loro tossicità, anche come agenti stimolatori dannosi del ricambio stesso e dei processi disintegrativi delle proteine tissulari.

Una via di schiarimento dunque del problema può intravedersi non tanto nello studio dei rapporti fra accumulo di corpi azotati nel loro complesso o nelle loro singole frazioni, durante l'evoluzione del processo nefritico, quanto sopratutto nelle modificazioni di struttura delle scorie azotate e nell'*N. I.* del sangue.

* * *

In nostre precedenti ricerche sulla fisiopatologia dei polipeptidi, per ciò che riguarda il comportamento di questi corpi nelle nefriti, eravamo arrivati alle conclusioni che « la polipeptidemia si trovava generalmente in quelle forme di lesione renale, che si possono accompagnare ad una ritenzione azotata, sebbene da questa si dimostri in certo modo indipendente; non vi è infatti alcun rapporto proporzionale fra contenuto in urea del sangue ed in polipeptidi e la polipeptidemia, nel suo comportamento, può andare dissociata dalla azotemia; sarà dunque assai interessante di ricercare se a questi due differenti modi di ritenzione azotata, spetti rispettivamente nella fenomenologia clinica di queste forme, due diversi ruoli. La ritenzione di urea non avrebbe quindi grande importanza nella determinazione della polipeptidemia; nella nefrite come in tutte le altre malattie deve esistere, ma qui specialmente in maniera dominante, un meccanismo extrarenale, che favorisce le turbe del metabolismo endogeno e la formazione di polipeptidi, i quali per la lesione concomitante del rene, non possono essere eliminati. La iperpolipeptidemia è quindi legata anche in queste forme a turbe del metabolismo tissulare, che intervengono nel corso della malattia e la cui importanza massima si riscontra nell'uremia ».

Da queste prime ricerche risulta dunque, come in condizioni patologiche si possa avere analogamente alla ritenzione cloruro-sodica tissulare, una anche per i cataboliti azotati e come possa esservi un passaggio di questi corpi verso i tessuti, per l'esagerato accumulo nel sangue a causa della impermeabilità renale assoluta. Se in condizione normale l'urea, per la sua grande diffusibilità si distribuisce egualmente fra sangue e tessuti, non così sembra accadere nella insufficienza renale e forse ancor più, per quelle frazioni dell'*N. I.*, che si ripartiscono in modo meno uniforme, seguendo affinità particolari per i diversi tessuti (Becher, Rosemberg). L'intervento di questi fattori extrarenali di distribuzione di questi materiali, fa sì che oggi non possa più attribuirsi soverchio valore alla semplice determinazione dell'*N. I.* o dell'urea, come indici della ritenzione azotata.

Si comprende quindi quale importanza possono assumere, fra le diverse

scorie azotate i polipeptidi, sostanze a grossa molecola, derivanti da un alterato catabolismo e dotati perciò di un certo potere tossico.

Ma secondo il nostro modo di vedere questi prodotti della istolisi tissulare non si debbono considerare, nella loro azione tossica, benchè ne possiedono in generale la stessa struttura molecolare, come dei semplici peptoni artificiali; la loro azione biologica è più complessa e non dipende dal loro grado di degradazione o dalla loro più o meno complicata struttura molecolare, ma dalla loro stessa origine, alla quale sono legate particolari affinità chimiche e biologiche per i varii tessuti dell'economia.

Questi cataboliti divenuti quindi estranei all'organismo, essendo pur dotati ancora di particolari affinità, possono per quelle reciproche e specifiche influenze, che hanno i tessuti fra loro e che li tengono legati in un armonico equilibrio di lavoro, agire non solo, come agenti specifici, ma anche, come dannosi stimoli di tutti quegli scambi, che regolano il ricambio cellulare ed operare, come agenti nocivi, sulla disintegrazione proteica stessa dei tessuti.

L'*N. P.* per la sua origine da processi di istolisi tissulare può servire anche a mettere in evidenza quei fattori extrarenali, che così grande parte hanno nella insufficienza renale; di quei fattori cioè, che secondo le moderne vedute di fisiopatologia del rene, tengono in gran parte all'alterato metabolismo dei tessuti e la cui importanza oggi non può essere disgiunta dallo studio della funzione renale stessa.

In questo lavoro che noi andiamo proseguendo da più di due anni sotto la guida ed i consigli del nostro maestro prof. Frugoni, intendiamo esporre i risultati e le osservazioni, che abbiamo potuto raccogliere in un certo numero di nefropatici, sul valore e sulla importanza della polipeptidemia ed il suo significato clinico in rapporto alla sintomatologia clinica, sembrandoci di potere portare così un modesto contributo allo studio di questo complesso capitolo della patologia umana, ancora tanto oscuro in certi suoi particolari.

***

Descriveremo solo brevemente la tecnica di dosaggio della polipeptidemia, da noi seguita; per più ampi particolari rimandiamo al nostro lavoro sulla fisiopatologia dei polipeptidi.

5 cmc. di siero o plasma sono dealbuminizzanti coll'acido tricloro acetico al 20 % ed altri 5 cmc. vengano invece dealbuminizzati col reattivo di Folin e Denis (*), secondo il metodo dealbuminizzante del Folin.

Il filtrato di questi dealbuminizzati, che deve sempre essere limpidissimo, è posto in un *microkieldal* (a corrente di vapore) e su di esso viene dosato l'*N. I.*

La differenza tra l'azoto del filtrato dell'acido tricloroacetico e quello fosfotungstico è dovuta alla presenza dell'azoto dei polipeptidi, contenuti nel filtrato tricloroacetico e precipitati invece in quello fosfotungstico.

(*) Il reattivo di Folin e Denis, che è quello, che serve per riconoscere la presenza di prodotti intermediari della disintegrazione proteica ed in ispecie dei polipeptidi propriamente detti, viene così preparato: si pongono in un matraccio: Tungstato sodico gr. 100, acido fosforico 1,72 cm^3 80, acqua un litro. Si fa bollire in un recipiente a ricaduta per tre ore. Si lascia raffreddare e si porta esattamente a 1000 cm^3. Il liquido deve essere limpido.

Per ottenere le cifre in polipeptidi basterà moltiplicare questo valore per il coefficiente ben noto 6,25.

Noi per maggiore semplicità e comodità esprimeremo il contenuto in polipeptidi del sangue semplicemente, come azoto polipeptico (*N. P.*).

Nel normale tali valori di *N. P.* variano da 0,03 a 0,010 (polipeptidi 0,01875-0,0625).

Se col metodo da noi impiegato è possibile mettere in evidenza la presenza di piccolissime quantità di sostanze a grossa molecola nel siero di individuo sano non così è invece, quando si pratica la *reazione del biureto* o del Tanret sul filtrato, sia dell'acido tricloroacetico, che di quello fosfotungstico, come del dializzato di sangue (Abderhalden, Puech e Cristol, Manzini). Questa negatività della reazione del biureto, ritenuta da molti ricercatori come la prova dell'assenza di polipeptidi nel siero di individui normali, non è in contrasto come pare con i risultati ottenuti col nostro metodo di dosaggio; la contraddizione non è che apparente in quanto si spiega facilmente col debolissimo tenore in polipeptidi del siero normale. E infatti noi abbiamo potuto constatare, che la *reazione del biureto* o quella della Tanret, praticata su filtrati di sieri patologici, ottenuti coi diversi dealbuminizzanti e colla dialisi non comincia a divenire positiva, che in quei casi in cui il valore della polipeptidemia raggiunge le cifre di 0,100-0,120. D'altra parte sappiamo ancora che la reazione di Tanret non è positiva che per soluzioni di albumose a concentrazione superiore al 0,05 gr. (Deleunay e Desqueroux). Ciò sta ad indicarci ancora, benchè indirettamente, che la polipeptidemia da noi studiata, era ben dovuta all'azoto dei polipeptidi.

Anche recentissimamente Becher e Hermann, già come avevano fatto Hülse e Hermann, negano la presenza di peptoni nel siero normale e attribuiscono invece le differenze di azoto, che essi ottengono prima e dopo l'idrolisi acida di siero normale, non ai peptoni, ma bensì alla frazione di quell'azoto aminico, che si libera, per l'idrolisi, dalle amine (colamina, cotina, ecc).

Se si esaminano però i valori ottenuti da questi AA. di questo azoto aminico variante fra 5 e 10 mlgr., si vede come essi siano assai concordi con quelli dell'azoto polipeptico da noi trovati nel normale; il che ci spiega come possa darsi che la *reazione del biureto*, praticata da questi ricercatori per dimostrare la presenza di peptoni in circolo, sia stata sempre negativa.

Nel sangue normale quindi non è che siano assenti i polipeptidi, ma questi sono in così piccola concentrazione, che le comuni reazioni qualitative, anche perchè molteplici e facili sono le cause di errore, dovute alla mancanza di una vera e propria specificità della reazione stessa, non sono in grado di mettere in evidenza.

Nel sangue totale, nei globuli rossi e nei leucociti il contenuto in polipeptidi è maggiore, che nel siero (0,020-0,030-0,060) (Cristol e Puech, Manzini), anche in condizioni normali; allo stato patologico è specialmente la polipeptidemia plasmatica quella che aumenta, mentre i polipeptidi degli elementi circolanti e del sangue in toto si modificano in modo quasi insignificante.

È quindi necessario quando si fa il dosaggio dei polipeptidi plasmatici di impiegare sempre dei sieri o dei plasmi privi di traccie di emolisi o di leucociti sospesi, per non cadere in errore.

I polipeptidi aumentano invece nel sangue in determinate condizioni morbose (malattie infettive, intossicazioni gravi, alterazioni del ricambio proteico) ed in particolare nel diabete grave consuntivo, nell'inanizione, nella cachessia cangerinica e nella insufficienza epatica grave.

Ma è sopratutto nella intossicazione uremica, che queste sostanze a grossa molecola, si accumulano nel sangue, ove sono particolarmente interessanti a studiarsi, perchè è appunto nella insufficienza renale cronica, che pare si abbia una forte ritenzione di questi cataboliti, derivanti da prodotti dell'alterato metabolismo proteico, annunziataci in parte dall'aumento dell'N. I. In questo stato patologico nei troviamo infatti il contenuto più elevato di polipeptidi sanguigni, che nell'uremia cronica raggiungono le cifre più considerevoli.

Nefrosi. In 4 casi di nefrosi pura, di cui una luetica e 3 di origine infettiva non furono riscontrati mai valori della polipeptidemia superiori di molto alla norma; essi furono rispettivamente di 0,009-0,016-0,020-0,025. In uno di questi pazienti affetto da setticemia meningococcica, senza localizzazione meningea, che poi terminò dopo un periodo di 4 mesi con una meningo-encefalite purulenta, si riscontrò per un certo tempo un aumento dell'N. I., ma non dell'azotemia. Ma la polipeptidemia si mantenne sempre quasi sui limiti.

TABELLA I.

Nome	Diagnosi	Urea ‰	N. I* ‰	N. F.** ‰	N. P.*** ‰	Pressione	Osservazioni
1) G. M., a. 29	Nefrosi	0.30	0.3186	0.3088	0.0098	120/105	
2) V. P., a. 37	Nefrosi luetica	0.39	0.4622	0.446?	0.0160		R. W. + + +; lievi edemi
3) V. C., a. 48	Nefrosi	0.35	0.2935	0.2734	0.0205		Eczema diffuso agli arti inferiori e viso; versamento pleurico a destra
4) M. Z., a. 63	Nefrosi da setticemia meningococcica	0.48	0.9357	0.9099	0.0258		
Id.		0.90	0.86[illegible]3	0.8372	0.0281	105/90	Muore per meningo-encefalite
5) O. A., a. 25	Nefrosi lipoidea 10-2-32	0.35	0.3182	0.3232	0.0016	135/95	Urina: ur. 25‰; cilindri ialini, numerose sostanze birifrangenti; globulina / albumina =0,93; anasarca
Id.	Id. 31-2-32	0.31	0.2947	0 2845	0.0102		
Id.	Id. 19-3-32	0.38	0.3138	0.3102	0.0036		
Id.	Id. 2-4-32	0.42	0.3109	0.3036	0.0063		Il paz. che andava peggiorando da alcuni giorni, muore dopo 15 giorni con una azotemia del 0,91 per mille. Non fu potuto praticare altri esami

* N. I. Azoto residuo non proteico del filtrato tricloroacetico.
** N. F. Azoto residuo non proteico del filtrato fosfotungstico.
*** N. P. Azoto dei polipeptidi.

benchè un po' superiori alla norma, fatto questo legato al processo infettivo generale, come lo dimostra l'aumento dell'N. I. Poco prima della morte si inalzò la azotemia (0,90 %) mentre l'N. R. diminuì e la polipeptidemia si mantenne costante. All'autopsia si trovò un grosso rene bianco molle, che microscopicamente mostrava un grave processo degenerativo a carico dei tubuli con quasi completa integrità dei glomeruli (vedi tabella 1).

Nefrosi lipoidea. In un caso di nefrosi lipoidea pura in ripetuti esami anche in diverse condizioni ed in differenti momenti della malattia non si ebbe mai a riscontrare un aumento della polipeptidemia, che oscillò fra valori di 0,016 e 0,06. L'N. I. si mantenne invece su cifre un po' inferiori a quelle normali, da noi trovate, con valori da 0,31 a 0,29 %, mentre l'azotemia diede tassi normali o di poco superiori alla norma (0,35 a 0,42) (v. tab. 1).

Rene da sublimato. Non essendoci capitato alcun caso nell'uomo di avvelenamento da sublimato, noi abbiamo fatto delle ricerche sul cane. A tre animali vennero fatte ingerire col pasto, tre pastiglie di bicloruro mercurico, di mezzo grammo l'una. Essi morirono tutti entro i primi 7 giorni ed il reperto necroscopico mise in evidenza una nefrite acuta con lesioni dei tubuli e dei glomeruli, accompagnate da lesioni congestizie emorragiche. La polipeptidemia mostrò in tutti una lenta e graduale elevazione senza raggiungere però mai le cifre, che si osservano invece di solito nelle comuni nefriti azotemiche. L'N. I. ebbe un comportamento vario, mentre l'azotemia mostrò un andamento parallelo a quello dei polipeptidi; soltanto verso la fine talvolta assieme alla N. I. si abbassò, similmente a quanto avevano notato Aiazzi-Mancini e Volterra in avvelenati da sublimato.

Per brevità i valori sono raccolti nella sottostante tabella:

TABELLA II.

Numero	Urea ‰	N. I. ‰	N. F. ‰	N. P. ‰	Osservazioni
Cane I					Nel cane la polipepetidemia anche normalmente è sempre un poco più elevata di quella dell'uomo.
ante	0,34 (1)	0,342	0,321	0,021	
I	0,47	0,525	0,496	0,029	
II	0,71	0,862	0,814	0,048	
III	1,02	1,086	1,011	0,075	Anuria.
IV	0,88	0,898	0,781	0,117	
Cane II					
ante	0,40	0,410	0,390	0,020	
I	1,10	0,399	0,347	0,052	
II	1,86	1,416	1,320	0,096	Muore in 3ª giornata.
Cane III					
ante	0,35	0,288	0,272	0,016	
I	0,53	0,340	0,298	0,042	
II	1,35	0,901	0,820	0,081	
III	1,30	0,896	0,791	0,105	Anuria.

(1) L'urea del sangue fu determinata col micrometodo all'ipobromito di Ambard.

Non è da escludersi che all'aumento dell'azoto polipeptico in questi animali contribuisca oltre alla diminuita eliminazione delle scorie azotate (come ne fa fede l'accumulo di urea e di N. I. nel sangue, benchè in modo irregolare) che via via si producono, anche un esagerato catabolismo dei tessuti, sotto l'azione diretta del veleno.

Ipertensione ed arteriosclerosi. Sono compresi in questo gruppo ammalati nei quali esiste una ipertensione pura non riferibile ad alcune di quelle cause che si è soliti invocare in questi casi (glomerulo-nefrite diffusa nei suoi diversi stadi, rene grinzo primitivo) e nei quali le prove funzionali del rene (diluizioni e concentrazione) e gli esami di laboratorio non riuscirono a mettere in evidenza alcun segno che potesse fare pensare ad una lesione anche minima renale.

A questi sono stati aggiunti tre casi di arteriosclerosi diffusa con ipertensione in cui però non era possibile escludere completamente una diffusione del processo al rene, date le scarsissime manifestazioni urinarie di lesione renale che questi pazienti presentavano (poliuria con lieve albuminuria).

Noi non avemmo, in questi casi, a riscontrare mai aumento della polipeptidemia, anche se qualcuno dei pazienti ebbe a soffrire di turbe circolatorie e digestive piuttosto gravi (congestione cerebrale, emicrania parossistica, asma cardiaco). Ciò risulta evidente dalla riportata tabella III:

TABELLA III.

Diagnosi	Urea ‰	N. I. ‰	N. F. ‰	N. P. ‰	Osservazioni
6) Ipertensione pura	0,35	0,3648	0,3525	0,0123	
7) Ipertensione pura	0,40	0,2974	0,2878	0,0096	Emicranie parossistiche.
8) Ipertensione pura	0,29	0,4036	0,3855	0,0181	
9) Ipertensione pura	0,30	0,3246	0,3127	0,0119	
10) Ipertensione pura	0,27	0,2423	0,2219	0,0204	Vomiti incoercibili; singhiozzo.
11) Arteriosclerosi diffusa. Accessi di asma cardiaco	0,42	0,4570	0,4350	0,0202	Albuminuria intermittente.
12) Arteriosclerosi diffusa. Congestione cerebrale	0,33	0,5055	0,5001	0,0054	
13) Arteriosclerosi con ipertensione	0,25	0,3614	0,3533	0,0081	Tracce di albumine; cilindri ialini.
Id.	0,44	0,4113	0,3982	0,0131	Id.
Id.	0,41	0,4308	0,4152	0,0156	Id.

A parte questi risultati che già sono di per sè abbastanza interessanti, perchè ci indicano quale valore possa avere questa ricerca nell'indagare il grado ed il modo di compartecipazione del rene alla malattia, in quella che è la sua funzione più delicata, l'eliminazione cioè delle scorie azotate del metabolismo alterato dallo stato di malattia, l'importanza e l'interesse di questa prova ci risulta, con maggiore chiarezza, dallo studio minuto e pro-

lungato, che noi abbiamo potuto fare con ripetuti esami, prelevando il sangue in diversi momenti della malattia, ed i cui risultati riassumiamo nella tavola seguente, in un caso di ipertensione primitiva permanente, terminata in uremia.

Si trattava di una donna di 47 anni fortemente ipertesa, nella cui anamnesi vi era tutta una storia di emicrania oftalmica con disartria e paresi del facciale, la quale entrò in clinica, inviata da altro Istituto, ove le era stata scoperta una elevata pressione (250-150 R. R.) in occasione di un intervento operatorio per asportazione di un fibroma uterino. Al suo ingresso (23 genn.) le condizioni generali erano discrete, benchè la paz. accusasse già da parecchi giorni la solita cefalea assai dolorosa. Era disartrica lievemente e presentava una leggera paresi del facciale destro. La cute era pallida e secca e così le

TABELLA IV.

Nome e data	Urea ‰	N. 1 ‰	N. F. ‰	N. P. ‰	Pressione del sangue	Osservazioni
15) B. M., a. 47 25 gennaio	0,38	0,3719	0,336	0,035	250/150	La paz. ha emicrania a tipo oftalmico con disartria e paresi facciale d. All'esame del fondo; retinite albuminurica.
1 febbraio	0,36	0,402	0,342	0,060	250/150	
16 »	0,40	0,398	0,322	0,076	240/152	Condiz. miglior.; scomparsa della paresi; esce dalla Clinica in condizioni invariate.
3 marzo	0,37	0,452	0,380	0,072	240/147	
11 »	0,46	0,542	0,357	0,185	230/150	Astenia, sonnolenza, dimagramento forte.
28 »	0,41	0,508	0,333	0,175	250/150	
12 aprile	0,54	0,672	0,461	0,211		
31 »	0,51	0,642	0,374	0,268	235/130	La paz. rientra in Clinica con grave insufficienza cardio-renale. Cefalea, vomito, sonnolenza, marcata oliguria, edemi e fatti di stasi.
2 maggio	0,58	0,684	0,366	0,318	—	Obitus in giornata.

mucose visibili (non cianotica). L'unico reperto positivo obbiettivo era al cuore ove si sentiva un secondo tono aortico fortemente rinforzato ed un soffio sistolico rude alla punta. L'esame dell'urina era negativo e tale rimase per quasi tutta la sua degenza in clinica. La diuresi arrivava circa a due litri al giorno. Le prove funzionali del rene restarono tutte negative, ad onta che fossero state ripetute più volte. All'esame del sangue si notò una modica anemia. L'azotemia che all'ingresso era di 0,38 (Micrometodo di Ambard) si mantenne sempre bassa durante tutto il primo periodo della degenza della paz. in clinica. La polipeptidemia fu trovata invece sino dall'inizio elevata (0,038) e andò continuamente inalzandosi, presentando specialmente delle poussée elevative ad ogni nuovo accentuarsi dei fenomeni accusati dalla paziente (cefalea a tipo oftalmico, astenia, disturbi dispeptici e sopratutto sonnolenza e irrequitezza).

Il 3 marzo la paz. volle uscire credendosi migliorata, perchè erano diminuiti in parte o scomparsi i fenomeni suddetti, mentre le sue condizioni generali erano rimaste invariate. Durante la sua degenza in famiglia la paz. si presentò spesso a noi per l'esame dell'urina, del sangue e della pressione ed anche perchè andavansi di nuovo accentuandosi l'astenia, il dimagramento la sonnolenza. La emicrania invece pareva non distur-

TABELLA V.

Nome	Diagnosi	Urea ‰	N. 1 ‰	N. F. ‰	N.P. ‰	Pressione	Osservazioni
16) A. A., a. 44	Anuria; coma uremico	1.52 3.25	1.2357 2.2774	1.1246 2.0584	0.1111 0.2190		Muore il giorno seguente
17) C. U., a. 20	Nefrite acuta	1.62	0.7584	0.7492	0.0092		
Id.	Id.	0.64	0.4134	0.4103	0.0031		
18) S. N., a. 25	Setticemia da cause ignote; nefrite	0.56	0.5937	0.4954	0.0983	125/95	
Id.	Id.	0.49	0 5522	0.3575	0.0927		
Id.	Id.	0.70	0.7841	0.6598	0.1243		Il reperto autopsico dà una nefrite embolica
19) A. O., a. 38	Pielonefrite acuta	1.41	0.9864	0.9128	0.0735	100/60	
20) I. M., a. 32	Nefrite acuta emorragica; pleuropolmonite	2.10	1.6792	1.5806	0.0986		
Id.	Id.	4.05	2.4843	2.3632	0.1211		Cefalea; agitazione; oliguria intensissima
Id.	Id.	3.95	1.9132	1.6121	0.3011		Muore in eclampsia
21) S. S., a. 45	Angina follicolare; nefrite emorragica acuta	2.6	0.9253	0.8262	0.0991	125/110	
Id.	Id.	0.99	0.6576	0.5881	0.0695		Ripresa della diuresi
Id.	Id.	0.34	0.4686	0.4331	0.0355		L'a. esce in buona condizione
Id.	Id.	0.40	0.3560	0 3476	0.009	133/115	Dopo 3 mesi dall'uscita. Lieve cefalea. Condizioni generali buone.
22) G. G., a. 20	Glomerulo-nefrite subacuta in riacutizzazione	0.95	0.0034	0.5613	0.0421	185/121	
Id.	Id.	1.31	0.9912	0.8821	0.1091		
Id.	Id.	—	2 3564	2.1314	0.2250	205/145	Crisi uremica con anuria
Id.	Id.	1.25	0 9584	0.8232	0.1352		Diuresi abbondante
Id.	Id.	0.61	0.6384	0.5264	0.1120	2	Dopo 2 mesi. È poliurico. Cefalea e dispnea notturna
23) M. C., a. 24	Insufficienza aortica; glomerulonefrite acuta; ipertensione	0.74	0.4215	0.3779	0 0436	230/150	
Id.	Id.	0.94	0.5024	0.4355	0.0689		Oliguria intensa
Id.	Id.	0.45	0.4302	0.3859	0.0443		Diuresi abbondante
24) F. A., a. 51	Polmonite lobare destra; nefrite acuta	1.48	1.0056	0,9299	0.0757		
	Id.	2.85	1.6832	1.5502	0.1330		

barla molto. L'esame dell'urine non rilevò che una sol volta, dopo un peggioramento transitorio del suo stato, traccie di albumina e cilindri ialini granulosi, a cui si associò da parte del sangue un modicissimo inalzamento dell'urea (0,54), mentre invece i polipeptidi raggiunsero valori assai elevati (0,215). Il 31 aprile, dopo che noi non vedevamo la nostra paz. da una 15 di giorni circa, essa venne portata di nuovo in clinica in pieno scompenso cardio-renale gravissimo. La paz. era cianotica, dipsnoica, la cute di un colore pallido giallognolo con edemi diffusi. Si rilevavano fatti di stasi polmonare, fegato grosso e dolente e la milza pure ingrandita. L'amm. era apatica e sonnolente. Il giorno seguente entrò in coma uremico, quasi anurica e morì il 2 maggio in coma profondo.

Il reperto autopsico che per particolari ragioni non si potè eseguire completamente, ha dato: arteriolo-sclerosi diffusa dei reni, in fase di raggrinzamento. Placche di sclerosi dell'arteria polmonare. Miocardite interstiziale cronica in grosso cuore ipertrofico. Fegato

TABELLA VI.

Nome	Diagnosi	Urea ‰	N. I ‰	N. F. ‰	N. P. ‰	Pressione	Osservazioni
25) C. A., a. 38	Glomerulo-nefrite subacuta	1.25	0.7825	0.8363	0.0462		
Id.	Id.	0.98	0.8536	0.8207	0 0329		
26) G. G., a. 20	Glomerulo-nefrite subacuta 25-4-31	0.91	0.6034	0.5613	0.0421	185/125	
Id.	Id. 14-5-31	1.31	0.8512	0.7691	0.0821		Crisi uremica; vomito; cefalea; sonnolenza
Id.	Id. 21-6-31	3.25	2.3564	2.1314	0.2250	205/145	
Id.	Id. 3-10-32	1.25	0.9584	0.8232	0.1352		
Id.	Id. 20-7-31 (ambulatorio)	0.94	0.9136	0.7928	0.1208		Condizioni generali migliorate
27) C. P., a. 35	Glomerulo-nefrite subacuta; insufficienza aortica; ipertensione	0.75	0.5523	0.4818	0.0705		
Id.	—	0.80	0.6262	0.5818	0.0444	235/125	
Id.	—	0.95	0.6849	0.5624	0.1225		Crisi uremica a tipo digestivo; grave emorragia
28) O. G., a. 23	Glomerulo-nefrite subcron.; ipertensione	2.89	0.8368	0.6395	0.1973		L'am. entra quasi anurico con segni uremici
Id.	—	1.71	0 8011	0.7170	0.0841		Ripresa della diuresi
29) I. G., a. 42	Nefrite cronica; ipertensione	1.02	0.6232	0.5625	0.0607	190/105	
30) V. O.,	Nefrite cronica; ipertensione	0.90	0.8146	0.7614	0.0532		
Id.		0.95	0.8335	0.7890	0.0145	220/130	La diuresi diminuisce assai; cefalea; stato ansioso
Id.	—	1.05	0 8647	0.7609	0.1038		
31) M.	Nefrite cronica; ipertensione	0.41	0.3827	0.3085	0.0812		
Id.		0.60	0 5759	0.4589	0 1170		Cefalea, vomito, insonnia

Segue: TABELLA VI.

Nome	Diagnosi	Urea ‰	N. 1 ‰	N. F. ‰	N. P. ‰	Pressione	Osservazioni
32) A. A., a. 44	Uremia	5. 25	3. 2774	2. 6584	0. 2190		Muore in giornata
33) Z. N., a. 54	Insufficienza renale grave	3. 92	2. 9428	2. 6546	0. 2882	140 /90	
Id.	Id.	4. 25	2. 2504	2. 9273	0. 3231		Muore in delirio
34) L. M., a. 82	Sclerosi renale; uremia; arteriosclerosi	3. 65	2. 8532	2. 5896	0. 2636		
Id.	Id.	3. 35	2. 6372	2. 2245	0. 4127	250/ 150	
Id.	Id.	2. 35	2. 4827	2. 0257	0. 4570		Coma; uremia
35) P. A., a. 46	Nefrite azotemica ed idropigena; probabile cirrosi epatica	3. 10	3. 3257	2. 5934	0. 7323		L'azotemia all'ingresso era 1,08 per mille
Id.	Id.	2. 90	2. 8792	2. 0957	0. 7825		Coma profondo
36) B. M., a. 53	Sclerosi renale arteriosclerotica piccola; uremia 16-1-31	0. 56	0. 5725	0. 3787	0. 1138	250/ 150	Vomito, cefalea, sonnolenza; oliguria, dimagramento cospicuo
Id.	Id. 5-2-31	0. 51	0. 6423	0. 4975	0. 1448		
Id.	Id. 20-2-31	0. 95	1. 1366	0. 8209	0. 3157	250/135	Entra in coma
Id.	Id. 16-3-31	1. 20	1. 9357	1. 5125	0. 4232		
37) C. P., a. 53	Sclerosi ren.; ipertensione; bronchite cronica	0. 98	0. 9874	0. 8245	0. 1629		
Id.	Id.	0. 95	0. 9921	0. 8266	0. 1655	250/ 125	
Id.	Id.	1. 55	1. 9989	1. 8335	0. 1654		Cefalea e dispnea, astenia
38) P. F., a. 61	Nefrite cron.; ipertensione; insufficienza cardiaca	0. 98	1. 7582	1. 7395	0. 1387	280/ 150	Cefalea, diarrea
Id.	Id.	2. 02	1. 9232	1. 8551	0. 0876		Dispnea intensa
Id	Id.	2. 95	2. 3894	2. 2615	0. 1279		Cefalea e vomito: sonnolenza e lievi scosse muscolari; oliguria
Id.	Id.	0. 89	1. 2461	1. 1644	0. 0817		Miglioramento
39) M. A., a. 37	Nefrite emorragica cronica; uremia	2 35	1. 8216	1. 6423	0. 1894		
Id.	Id.	4. 25	3. 4379	3. 1204	0. 3175		Coma uremico
40) F. V., a. 21	Uremia; edema polmonare acuto	3. 85	2. 3856	2. 0257	0. 3589	225 / 180	Muore in giornata
41) B. A., a. 60	Sclerosi ren.; ipertensione; confusione mentale	1. 60	1. 6982	1. 6075	0. 0907		

Segue: Tabella VI.

Nome	Diagnosi	Urea ‰	N. t ‰	N. F. ‰	N. P. ‰	Pressione	Osservazioni
Id.	Id.	1. 75	1. 6084	1. 4034	0. 2050	180/ 110	Stato soporoso; vomito; a tratti forte agitazione
Id.	Id.	1. 70	0. 9235	0. 8025	0. 1210		Miglioramento
42) G. F., a. 20	Glomerulo-nefrite cronica; uremia finale	3. 25	1. 7564	1. 7314	0. 2250	230/ 145	Vomito, cefalea, sonnolenza
43) M. M., a. 45	Emicrania sintomatica di piccola uremia; insufficienza da rene arteriosclerotico	0. 79	0. 8234	0 6309	0. 1925	225/ 150	Accessi di asma notturna a tipo uricemico
Id.	—	1. 25	0. 8503	0. 8346	0. 1557		
Id.	—	0. 98	0. 7346	0. 4773	0. 2573	260/ 170	La paz. si presenta dopo un mese in ambulatorio perchè ha notato un cospicuo dimagramento; è cefalea, vomito e sonnolenza. Da informazioni assunte pare che la paz. sia deceduta a casa per coma uremico

e milza da stasi. Focolai di bronco polmonite alle basi polmonari. Grosso fibroma sottomucoso uterino.

In questa paz. ad onta della grave lesione renale, che doveva datare da lungo tempo non si potè mettere in evidenza alcun segno di insufficienza del rene per quanto l'aspetto clinico e l'andamento della malattia lo facessero supporre. I ripetuti esami dell'urina e del sangue, le prove funzionali del rene ripetutamente fatte, rimasero sempre silenziose sulle condizioni della funzionalità del parenchima renale. L'azotemia stessa, benchè oscillasse sui limiti massimi della norma anche durante le numerose crisi, a cui andò soggetta l'inferma, sia in clinica che a casa, non manifestò mai un netto e sicuro aumento, tranne che al periodo finale, quando l'ammalata, rientrò di nuovo in clinica con grave scompenso cardio-renale. Non così invece si comportò la polipeptidemia. Essa fu fin dall'inizio nettamente al di sopra dei valori normali e sempre più si accentuò; l'aumento pareva avvenire specialmente in occasione dei peggioramenti dell'ammalata. La polipeptidemia coll'attenuarsi delle manifestazioni cliniche tendeva ad abbassarsi, ma non raggiungeva mai i valori di partenza, che anzi ricominciava di nuovo ad aumentare per toccare il suo massimo, quando la paziente cadde in coma.

Segni urinari di una lesione renale comparvero solo in occasione del primo attacco uremico e quando l'ammalata era prossima all'obitus. L'urea dell'urina si mantenne su valori di 4,0 % circa, cioè buoni se si considera la quantità giornaliera di urina emessa (2 litri circa) e la alimentazione scarsa e povera in albumina, a cui la paz. sottostava.

Poche parole di commento a questo caso, per ciò che riguarda il nostro argomento, noi crediamo siano necessarie a meglio chiarirlo.

Nella nostra paz. noi assistemmo allo stabilirsi, su di una ipertensione grave, abbastanza ben sopportata per lungo tempo, di una ipertonia maligna tipica, nel senso del Volhard, cioè a dire del passaggio di un rene iperteso

in un rene grinzo genuino, senza che comparissero i segni renali di tale grave compromissione dell'organo, mentre clinicamente la paz. presentava la sintomatologia di una uremica. L'esame chimico del sangue, le prove funzionali del rene, i ripetuti esami dell'urina non lasciarono mai scoprire alcuna partecipazione del rene al processo morboso; l'azotemia oscillò sui limiti massimi e andò poco oltre; il bilancio azotato nell'urina apparve di poco alterato; d'altra parte le ripetute prove funzionali, l'assenza di elementi patologici nell'urina, dimostrarono sempre una buona permeabilità del rene.

Tuttavia le condizioni della paz. andarono continuamente peggiorando. Unico dato positivo e costante fu la iperpolipeptidemia, la quale aveva un comportamento parallelo all'andamento clinico. Vi doveva essere dunque nella nostra paz. una causa extrarenale, che doveva sostenere, pel momento almeno il quadro morboso da essa presentato. Questo fattore doveva essere certamente la intensa istolisi generale nei tessuti, la quale era messa in evidenza dall'accumularsi di polipeptidi nel sangue.

È verosimile quindi che ogni poussée aggravativa della nostra paz. si accompagnasse ad una forte immissione in circolo di polipeptidi, i quali, per quanto in parte venissero eliminati dal rene, ancora discretamente funzionante di fronte ai corpi azotati, come lo dimostravano il mancato o quasi insignificante aumento dell'azotemia e la buona eliminazione dell'urea urinaria, e per quanto in parte fossero distrutti dal fegato, una volta che la paz. avesse superata la crisi, restavano nel sangue in un tasso maggiore, di quello che raggiungevano prima della nuova poussée. Si aveva così, per l'alterato metabolismo tissulare, una ritezione nei tessuti di polipeptidi senza che vi fosse una contemporanea ritenzione dell'urea ed una manifestazione di un quadro clinico assai simile a quello uremico, senza che si riuscisse a mettere in evidenza alcuna alterazione renale.

Forse questo fenomeno era legato al fatto che il rene aveva conservata in parte quella sua attività regolatrice, che possiede, in condizioni normali, sul ricambio dell'economia.

In questa paz. dunque l'accumularsi di prodotti intermediari del ricambio proteico non era l'espressione di una alterazione renale primitiva (Hülse) ma di una inibizione sul catabolismo generale di tutti i tessuti, in seguito all'ischemia arteriosa generale e forse anche poi alla causa perturbatrice della pressione sanguigna; ad un fattore generale cioè, in parte coordinato però a quello del rene, per l'azione tossica, secondo il concetto di Munk.

In questo caso quindi non potendo attribuire tutta la sintomatalogia ad una insufficiente funzione secretoria renale, occorre invocare appunto quei fattori di origine extrarenale e sopratutto tissulare, che si trovano così spesso nella nefrite uremigena, associati ai disturbi della lesione renale. Ma mentre in questa è l'alterata attività regolatrice renale quella, che determina all'inizio l'alterazione tissulare e l'intervento quindi dei fattori extrarenali, in questo caso invece è la istolisi generale, che associandosi alla ischemia arteriosa generale, viene ad aggravare la funzione secretrice del rene.

Finchè il cuore ha potuto resistere, fegato e rene sono riusciti a supplire in parte al grave deficit dell'organismo; ma quando l'attività cardiaca si è affievolita anche questi organi hanno dovuto cedere e la sintomatologia uremica, sostenuta dalla iperpolipeptidemia tissulare, è passata nel quadro della uremia vera e poi del coma, con tutti i segni della grande insufficienza renale.

Questa osservazione a noi pare poi ancora interessante, in quanto sembra mostrarci quale carattere umorale, un poco particolare, può assumere il ricambio proteico di certi soggetti quando divengano dei nefritici.

Unico segno della deficiente funzione renale, comparso già precocemente assieme alla polipeptidemia, è stato infatti la retinite albuminurica, ad onta di una azotemia di 0,36 %. Questo fenomeno sarebbe certamente interessante se rappresentasse veramente, come noi pensiamo (e ciò sarebbe da precisare su un certo numero di casi consimili) quella stigmate umorale precoce, un poco particolare, del metabolismo di questi individui, divenuti dei nefritici.

Questo caso ci sembra quindi assai suggestivo per renderci conto dell'importanza e del valore della polipeptidemia nel mettere in evidenza, in mancanza dei segni più comuni di una insufficienza renale, una grave compromissione del rene.

Si comprende anche quindi così l'interesse pratico, che assume la prova in questi ammalati in cui le condizioni di funzione renale rappresentano sempre un problema dei più importanti, sia dal lato diagnostico, che da quello prognostico.

Nefriti acute. Dai risultati riportati nella soprastante tabella risulta come nella glomerulo-nefrite acuta, senza accidenti uremici si abbia quasi costantemente un certo grado di polipeptidemia, la quale va generalmente parallela all'aumento dell'N. I. (casi 16-20-21-22-24) ma assai più frequentemente coll'azotemia (casi 16-17-20-21-22-23).

La polipeptidemia può aumentare rapidamente (16-20-23-24) coll'aggravarsi dello stato generale per raggiungere il suo massimo poco prima della morte (16-18-20-24) o può il suo aumento altre volte essere poco accentuato (17-19-21-22-23). Sono questi i casi ad andamento più favorevole e terminanti sempre colla guarigione.

Quando si stabilisce l'anuria o l'oliguria (16-20-21-23-26) la polipeptidemia va rapidamente e progressivamente aumentando andando di pari passo colla azotemia; però i polipeptidi non raggiungono cifre così elevate, a parità di azotemia, come si ha nelle forme croniche azotemiche, perchè in questi casi è la sola insufficienza renale quella che ne determina l'aumento.

Se si ha la ripresa della diuresi anche la polipeptidemia si abbassa.

In queste forme di nefrite acuta diffusa, in cui le condizioni generali sembrano meno profondamente colpite, i polipeptidi sono trattenuti rispetto alla ritenzione dell'urea, in quantità minore di quella che si ha invece nelle forme croniche senza accidenti uremici che abbiano a un dipresso la stessa azotemia. Questo fatto evidentemente non è dovuto al grado della impermeabilità renale, ma piuttosto a cause diverse e più precisamente al fegato, il quale, in queste forme acute pure non essendo ancor leso nella sua funzionalità, può distruggere l'accumulo di questi prodotti tossici, dovuti alla ritenzione del rene; l'urea invece la cui tossicità è assai minore o quasi nulla, passata, in parte inalterata attraverso la barriera epatica, va accumulandosi nel sangue e da qui, per la sua diffussibilità, diffondendosi ai tessuti. Il fegato infatti la cui opera disintossicante è tutta diretta contro i polipeptidi, che sono prodotti assai tossici dell'urea, deve lasciare passare in parte senza distruggerla questa sostanza, che si accumula così nel sangue; si ha cioè come un particolare adattamento dell'organismo intossicato il quale, impe-

gnando nella propria difesa la maggiore attività del fegato per quelle sostanze che sono le più tossiche, è costretto a lasciare accumulare, quelle, che per essere poco o punto tossiche, sono dai tessuti meglio tollerate, anche se in parte estranee.

Ecco perchè noi possiamo trovare nelle nefriti acute quei valori elevatissimi di urea sanguigna (3-5 gr.) che sono invece inraggiungibili nelle nefriti croniche anche in uremia e perchè sia possibile che queste altissime azotemie, che solo sperimentalmente in animali si debbano raggiungere per provocare la intossicazione ureica, siano non solo compatibili ancora colla vita, ma anche capaci di regredire sino alla guarigione del malato. Esse infatti non rappresentano l'entità della insufficienza del rene, ma piuttosto del potere disintossicante del fegato.

Nelle nefriti acute che si accompagnano a condizioni generali assai compromesse (come nei casi 18-20-24) la polipeptidemia è assai più elevata rispetto a quella delle nefriti croniche a egual azotemia; ma in questo caso a determinare l'aumento dei polipeptidi non interviene solo la insufficienza del rene ma anche altri fattori extrarenali, fra i quali sopratutto la deficiente funzione proteopessica del fegato ed in parte anche i processi di istolisi tissulari, dovuti alla intossicazione generale.

Se la malattia volge a guarigione il tasso dei polipeptidi si abbassa rapidamente ed in breve questi corpi scompaiono dal sangue; se il processo invece volge verso la cronicità noi vediamo che la polipeptidemia in generale non ha più tendenza a ritornare sui valori normali, ma piuttosto ad avere grandi oscillazioni verso un progressivo aumento.

In conclusione dunque la iperpolipeptidemia nelle nefriti acute diffuse col suo comportamento potrebbe essere utile se presa come indice dell'evoluzione del processo nefritico, forse più che l'azotemia; come l'acido urico ci rappresenta l'incipiente insufficienza renale così la iperpolipeptidemia ci starebbe ad indicare l'entità di questa insufficienza e del suo modo di evolversi o verso la guarigione o verso la cronicità.

Con questo metodo ci è possibile quindi fissare non solo il prognostico vicino ma anche quello lontano del malato se noi lo seguiremo ancora un po' di tempo con ripetuti esami, dopo la apparente guarigione clinica.

Glomerulo nefriti subacute e croniche (con o senza accidenti uremici). Di queste 7 osservazioni 4 riguardano casi di glomerulo nefrite subacuta che volgono verso la cronicità, due delle quali presentarono fenomeni uremici; tre invece si riferiscono a nefriti croniche ad andamento più protratto, tendenti tutte all'esito infausto a scandenza più o meno lunga.

Nei casi con manifestazione di uremia si è visto un rapido aumento dell'azotemia parallelamente a quello della polipeptidemia, il cui massimo coincideva con la comparsa dell'anuria; non così invece l'N. I. che di poco e solo in un caso si inalzò al di sopra di 2 ‰. Nelle osservazioni 2 e 4 colla ripresa della diuresi si vede cadere rapidamente il tasso ureico mentre quello polipeptico si mostra assai più lento nell'abbassamento. Vediamo nell'amm. 2 così che da cifre iniziali di azotemia di 0,95 e di polipeptidemia di 0,0421 si sale rapidamente collo stabilirsi della anuria e dei fenomeni uremici, a valori per l'urea di 1,31 e 2,25 e per i polipeptidi di 0,0821 e 0,225. Ripresa la diuresi e diminuendo i fenomeni uremici, mentre l'azotemia subisce un forte ribasso sino a 1,25 la polipeptidemia invece giunge solo a 0,1352 e

tale si mantiene ad onta che l'urea continui a diminuire. Eguale comportamento noi vediamo nel caso 4 in cui l'amm. entrata con una azotemia di 2,89 ed una polipeptidemia di 0,1973 ed essendo fortemente oligurica, colla comparsa della diuresi vede abbassarsi rapidamente la sua azotemia a 1,71 e stabilizzarsi a 0,94 e la polipeptimia a 0,0832. Negli altri due casi noi vediamo la polipeptidemia mantenersi su valori piuttosto bassi, relativamente alla azotemia; in questi ammalati le condizioni cliniche erano buone. In uno di questi (39) si manifestò ad un tratto, una crisi uremica a tipo digestivo, a cui corrispose un inalzamento sia dell'azotemia (2,15) come della polipeptidemia (0,1225), che fortunatamente si risolse rapidamente in seguito ad una fortissima emorragia, che colpì il paz.

Un fatto interessante risulta da tutti questi casi ed è che la polipeptidemia è assai meno elevata di quello, che non comporterebbe un equivalente azotemia nelle nefriti croniche ed anche colla comparsa di alcune manifestazioni uremiche, benchè i polipeptidi si accumulino, non raggiungono mai le cifre ed i valori che invece, per le stesse manifestazioni cliniche e per lo stesso tasso di urea raggiungono nella insufficienza totale, che si stabilisce lentamente.

In questi casi la iperpolipeptidemia sembra trovare come fattori principali della sua ascesa la ritenzione per anuria, a differenza invece di quanto vedremo per la iperpolipeptidemia delle insufficienze renali croniche.

Nella nefrite ad andamento cronico senza i segni del raggrinzamento, la polipeptidemia è aumentata, ma sempre più però che nelle forme subacute, per quanto le sue cifre di poco, si inalzino dalla norma e poco seguino anche quelle piccole poussée azotemiche, che si riscontrano in questi soggetti. Non così sembra accadere invece quando si stabilisce lo scompenso renale, perchè allora la polipeptidemia comincia ad aumentare e va progressivamente e rapidamente innalzandosi in rapporto alle condizioni generali del paziente sino alla insufficienza assoluta.

Reni grinzi primari e secondari. Son qui raggruppati tanti i casi di glomerulo-nefrite cronica diffusa in via di raggrinzamento (rene grinzo secondario) quanto quelli di arteriosclerosi renale in fase di raggrinzamento (rene grinzo primario o genuino) perchè queste due forme di nefropatie cronica portando ambedue alla insufficienza renale assoluta, possano considerarsi assai simili agli effetti clinici, tanto più che l'uremia vera ha assai di frequente questi due tipi, di lesione renale come base anatomica.

Tutte queste osservazioni si rassomigliano assai; nelle nefriti croniche, senza gravi fenomeni di uremia la polipeptidemia si mostra piuttosto elevata ed il suo aumento pare andare parallelo a quello della azotemia; si può dire in modo generale che la polipeptidemia è tanto più elevata quanto più il tasso uremico del sangue è forte, senza però che questo fatto costituisca una regola fissa come ne fanno fede le osservazioni (34-35 e 36-37-40), in cui malgrado vi fosse una azotemia bassa o di poco elevata si trova un aumento dei polipeptidi talvolta anche assai forte. In questi casi si osserva come ad un tasso ureico di 2,35-2,90-0,56-0,95-1,20-0,98-1,75 corrisponde rispettivamente un contenuto in polipeptidi di 0,4570-0,7825-0,1938-0,3157-0,4232-0,1629-0,205. Ma è specialmente nella intossicazione uremica che noi vediamo aumentare l'N. polipeptico e tanto più quanto il quadro della uremia si accentua.

Alcune osservazioni da noi riportate sono a questo riguardo assai suggestive; infatti allorchè il quadro clinico si aggrava per una crisi uremica (casi 33-34-36-39-43) si può vedere la polipeptidemia aumentare rapidamente sino alla morte; che se gli accidenti uremici (casi 37-38-41) invece tornano di nuovo a regredire, noi assistiamo alla caduta dei polipeptidi e di tanto quanto più il quadro clinico è migliorato. Tale miglioramento potrà essere duraturo o passeggero se la permeabilità renale si sarà ripresa o no.

Ma se la insufficienza renale assoluta si stabilisce in modo lento e graduale la polipeptidemia sale progressivamente e continuamente senza sbalzi, per raggiungere i valori più elevati quando sopraggiunge il coma.

Noi vediamo così nei nostri casi, che quando la iperpolipeptidemia ha raggiunto certi valori (verso i 0,200) si accompagna spessissimo alla comparsa di taluni segni uremici e che a valori di 0,300 e 0,400 segna già l'entrata in coma.

Quando la iperpolipeptidemia è arrivata a queste cifre pare non sia più possibile la sua regressione e la vita del malato non sembra poter più prolungarsi che per qualche giorno.

L'opportunità di avere seguite per un certo tempo contemporaneamente e parallelamente l'andamento clinico e le manifestazioni uremiche di questi ammalati ed il comportamento della polipeptidemia, ci ha mostrato quale suggestivo e notevole parallelismo corra fra le condizioni di questi pazienti ed il valore dell'N. P. del sangue; fatto su cui hanno già richiamata l'attenzione Cristol e Puech.

Quando in questi ammalati di insufficienza renale assoluta si manifesta un rapido e cospicuo aumento del tasso dell'N. P. pare si renda manifesto anche contemporaneamente lo dispiegarsi del quadro dell'uremia vera; si vede allora che le alternative cliniche e le manifestazioni sintomatiche seguono assai più da vicino le variazioni della polipeptidemia che quello dell'azotemia.

Contrariamente a Cristol e Puech noi non abbiamo mai osservato un abbassamento della polipeptidemia prima dell'obitus, fatto questo invece, che accade per l'urea come da altri e da noi è stato abbastanza spesso trovato.

*
* *

Noi crediamo necessario per meglio chiarire il significato ed il valore clinico della polipeptidemia nelle nefropatie, esporre alcune considerazioni, che risultano dallo studio minuto e prolungato di questa ricerca sui nefropazienti e specialmente nella intossicazione uremica.

Dai risultati che abbiamo riportato sui diversi gruppi di nefropatici appare dunque abbastanza chiaro come l'N. P. sia appannaggio solamente di quelle forme di lesione renali che si caratterizzano appunto per un alterato metabolismo proteico.

Le nefrosi pure acute o croniche, qualora non si complicano nel loro decorso con lesioni nefritiche, non presentano mai un aumento di quei polipeptidi, che rimangono sempre l'espressione di una particolare lesione del rene.

Il fatto che i tubuli non abbiano alcuna influenza sulla eliminazione delle scorie azotate ci spiega il perchè non si trovino prodotti intermediari del ricambio nel sangue di questi pazienti, anche quando le loro condizioni siano piuttosto gravi.

La mancanza di queste sostanze nei nefrotici, in cui pur esistono profondi turbamenti delle proteine e del ricambio generale ed in ispecie dei lipoidi, ci fa ritenere quale profonda differenza si debba attribuire a quei fattori extrarenali, che sono una componente inscindibile del processo nefrotico, da quelli che, per essere dipendenti da una alterata attività regolatrice renale sul ricambio dei tessuti, intervengono nella intossicazione uremica del rene nefritico e ci dimostrano altresì, quale stretto rapporto di interdipendenza debba esistere fra questo tipo di lesione renale e le particolari alterazioni del ricambio tissulare, che al lume delle moderne concezioni di fisiopatologia renale sono ritenute come i fattori principali delle cause della intossicazione uremica.

E l'importanza di questo fatto trova la sua affermazione nelle osservazioni cliniche in cui mai fu potuto trovare, quale quadro finale di una nefrosi pura, una uremia vera e nei reperti anatomo-patologici, nei quali, non si riuscì mai a dimostrare a fondamento anatomico della intossicazione uremica, un rene nefrotico puro.

Se la ricerca della polipeptidemia ha dunque in queste forme di nefrosi una importanza relativa diagnostica fra le altre prove di laboratorio pur tuttavia essa può essere assai interessante, come lo è la azotemia, quando questa mancasse, qualora si voglia escludere, da questa particolare insufficienza del rene o una compartecipazione nefritica dell'organo o ancora di quei particolari fattori extrarenali che così grande valore hanno nel prognostico delle nefriti.

Così è pure per la ipertensione essenziale e quella arteriosclerotica; anche qui come già videro Hülse e Strauss, non si può mettere in evidenza un aumento dei polipeptidi nel sangue. Ma se nelle nefrosi questa ricerca ha un valore relativo, in queste forme invece le quali generalmente terminano col quadro dell'uremia, la polipeptidemia viene ad assumere in un certo momento, lo stesso significato e lo stesso valore clinico, che essa possiede nelle nefriti azotemiche.

L'esempio di quella ipertesa morta in coma senza mai azotemia, da noi lungamente e minuziosamente seguita, ci dimostra tutto il valore e l'importanza di questa ricerca per studiare le condizioni della funzione del rene, anche se questa clinicamente e per certe prove di laboratorio, appare normale.

La constatazione quindi in ipertesi di un apparente contrasto fra manifestazioni cliniche di alterata funzione renale e negatività delle comuni prove di laboratorio e degli esami funzionali, che lasciano sempre in un grave e penoso dubbio diagnostico sulla identicità e sulla interpretazione di questi sintomi, può trovare dunque una chiarificazione nella presenza di una iperpolipeptidemia, la quale viene a confermare l'istituirsi di una grave insufficienza istio-renale.

L'interesse di questa prova è poi non solo diagnostico ma anche prognostico, in quanto si sa di quale importanza sia per la prognosi di questi ammalati, il potere riconoscere le condizioni della funzionalità del rene.

Ma il significato e il valore della polipeptidemia diventano assai più importanti e suggestivi quando vengano studiati nelle nefriti azotemiche, nelle quali noi vediamo appunto il massimo disordine di quel metabolismo proteico che in queste forme costituisce quasi il fondamento clinico-biologico sul quale noi ci basiamo per valutare e ricercare l'entità delle lesioni del rene

delle quali questo metabolismo alterato non è solo l'espressione, ma come vediamo, anche in parte il responsabile.

Fu così che fra i diversi prodotti di questo alterato ricambio noi scegliemmo l'urea ed i polipeptidi, perchè essendo essi, come vedremo, regolati da fattori patogenetici differenti, l'uno può essere considerato come la espressione della gravità della lesione del rene e quindi della insufficienza dell'organo, l'altro invece, perchè rappresentando quei fattori che vengano determinati da cause extra renali, è una componente patologica che solo in certa parte è funzione della impermeabilità del filtro renale.

Lo studio perciò del rapporto fra il comportamento dell'azotemia e quello della polipeptidemia diventa assai interessante.

Se nell'uremia esiste una indiscutibile proporzionalità fra l'accumulo dell'NU e quello dell'NP, pur tuttavia dagli esempi riportati appare chiaro come possa accadere anche di non trovare questo rapporto; abbiamo visto infatti come a polipeptidemie elevate possono corrispondere azotemie, basse, e come, benchè sia assai più difficile, a forti tassi di urea corrispondano talvolta invece polipeptidemie leggere; l'evoluzione è sopratutto differente in molti casi. In queste condizioni la polipeptidemia seguendo più fedelmente che l'azotemia l'andamento clinico dell'affezione si dissocia dall'azotemia. La iperpolipeptidemia è dunque indipendente dal tasso ureico e questa indipendenza può rendersi manifesta anche nelle crisi uremiche, ove appare poco prima dell'obitus una caduta dell'azotemia. In questi casi la caduta dell'urea non segna la ripresa della funzione renale, ma testimonia accanto all'elevato accumulo di polipeptidi, nel sangue, la perdita di ogni potere difensivo dei tessuti, per cui questa sostanza vi si può diffondere rapidissimamente dal sangue, nel quale si era accumulata in grande quantità.

Nelle nefriti acute azotemiche, l'azotemia sembra non andar sempre parallela colla polipeptidemia, in quanto questa si mantiene su cifre non molto elevate, mentre l'urea invece può raggiungere le più alte concentrazioni. Questa differenza di comportamento però è solo apparente in quanto quasi sempre la polipeptidemia segue le oscillazioni della azotemia. ma in assai minor grado.

Infatti i polipeptidi non arrivano mai a quei valori a cui giungono invece nelle forme di nefrite cronica, che abbiano a un dipresso lo stesso tasso od anche meno di urea. Come si è detto a mantenere questo apparente squilibrio fra azotemia e polipeptidemia appare responsabile il fegato, il quale essendo nelle nefriti acute indenne, è capace di adattare la sua funzione protopessica al maggior lavoro anche se questo va a scapito di altre funzioni assai importanti quale quella della sintesi dell'acido urico e sopratutto dell'urea, rappresentando queste sostanze dei prodotti azotati del metabolismo assai meno tossici o affatto. Questo fenomeno può renderci così ragione del tasso eccessivamente elevato a cui può giungere l'urea del sangue nelle nefriti acute senza provocare la morte, ma anzi essendo capace ancora di regredire per l'avvento della guarigione. Tali azotemie non si osservano neppure nel coma uremico delle nefriti croniche, in cui le cifre massime di urea sono ben lungi dall'arrivare a quelle delle forme acute.

Comportamento tutt'affatto indipendente possono avere l'urea ed i polipeptidi nella nefrite subacuta o cronica, in cui si possono avere delle crisi azotemiche senza un corrispondente aumento di polipeptidi. Qui il fenomeno trova la sua spiegazione, come nella nefrite acuta, nella conservata funzio-

nalità epatica di fronte ad una aumentata impermeabilità renale. Questo fatto poi riesce assai interessante, perchè fa vedere come a queste crisi azotemiche con lieve iperpolipeptidemia, corrispondono in generale scarse modificazioni del quadro clinico.

Esiste dunque una netta indipendenza fra il comportamento di questi due azoti; il che ci porta a credere che anche cause assolutamente diverse e fattori patogenetici differenti entrino in gioco nel regolare il loro comportamento.

E come noi avemmo ad affermare a proposito della polipeptidemia di altri stati morbosi, la presenza nel sangue di polipeptidi ed il loro aumento, in rapporto al decorso, lo si deve ritenere come un substratum patologico identico.

La iperpolipeptidemia non è soltanto la espressione di uno stato patologico e di un perturbamento del metabolismo azotato del sangue, come si può mettere in evidenza coll'azotemia e coll'NI, ma è la testimonianza di più profonde alterazioni del metabolismo cellulare endogeno, a base del quale noi ponevamo la citolisi generale dell'organismo ammalato.

La iperpolipeptidemia nelle nefriti azotemiche non può dipendere dunque che in parte dalla impermeabilità renale. Certamente quanto più forte sarà la azotemia tanto maggiore sarà la polipeptidemia, ma quando l'accumulo di polipeptidi raggiunge certi valori, almeno nel più grande numero di casi il fattore renale ritenzionistico puro non sarà più sufficiente a spiegare questa iperpolipeptidemia; altri fattori entrano in campo, prima la deficiente funzione svelenatrice del fegato e poscia l'intensificarsi dei processi nell'alterato metabolismo delle proteine cellulari, per mancata azione regolatrice renale sull'attività dei vari tessuti dell'economia.

Che così debba essere lo si deduce dal fatto che noi conosciamo delle iperpolipeptidemie assai elevate senza lesione renale, quali quelle da noi rilevate nelle insufficinze epatiche piuttosto gravi, e nei diabetici consunti, in cui benchè esistesse un alterato metabolismo delle sostanze proteiche non si aveva un inalzamento dell'azotemia, ma anche dal fatto che si possono avere delle proteolisi tissulari in liquidi incistati nell'organismo, come dimostrarono Puech e Cristol. Vi è dunque in questi casi un fattore extrarenale; una di quelle condizioni cioè di cui noi dovremo ancora parlare più diffusamente in altro lavoro, che nella moderna fisiopatologia della insufficienza del rene, viene posta come una questione della più grande importanza. Questi due fattori renali ed extrarenali devono necessariamente associarsi nell'intossicazione uremica, benchè spesso accada di vedere in certe determinate condizioni l'uno predominare sull'altro.

Data questa indipendenza della polipeptidemia dalla azotemia appare chiaro, come si possa notare l'esistenza di un certo rapporto fra accumulo di sostanze tossiche, come i polipeptidi, nel sangue e manifestazioni cliniche nel decorso della nefrite cronica e specialmente della intossicazione uremica.

Vero è che se solo raramente non accade così, si può però quasi sempre riscontrare una costante associazione della iperpolipeptidemia a certe fenomenologie cliniche, la quale combinazione è senza dubbio in favore del ruolo, che i polipeptidi possono giocare nel determinarle.

Conformandoci a quanto hanno affermato Cristol e Puech a proposito di questo argomento, noi crediamo che si possano a grandi linee schematizzare queste affermazioni e parafrasando quanto Chabanier aveva già detto

per l'N residuale stabilire che alla ritenzione ureica di lunga durata spetti l'astenia, la perdita di forze, il dimagramento, un particolare colore cereo della cute, un certo grado di anemia, a cui si possono aggiungere nelle forti ritenzioni acute o croniche dell'urea, fenomeni digestivi, quali l'anoressia, il vomito, la diarrea e tutti quei segni di reazione coi quali l'organismo tenta sostituire la eliminazione dell'urea del sangue per l'impermeabilità renale; all'NP invece, in un primo tempo, si debba attribuire l'esagerarsi di questi fenomeni legati alla ritenzione ureica (uremia da ritenzione) ed in un secondo tempo quando nella produzione della iperpolipeptidemia entrano in gioco quei fattori extrarenali che tengono ad una esagerata istolisi (uremia da produzione) si possa attribuire specialmente quegli accidenti nervosi gravi che vanno dalla sonnolenza al torpore progressivo sino al coma; dalle lievi scosse tendinee e muscolari all'agitazione sino al delirio, che noi abbiamo osservato anche sui nostri ammalati.

Noi vediamo infatti assai spesso ai disturbi cronici di lieve entità quali l'anemia ed il dimagramento associarsi una debole polipeptidemia, mentre in nefritici con disturbi accentuati dello stato generale del tubo digerente quale la anoressia, il vomito, la denutrizione eccessiva, ecc. noi constatiamo che la iperpolipeptidemia va progressivamente aumentando o presentando delle poussée polipeptiche, che lasciano solo un miglioramento apparente, per terminare poi in un tempo più o meno breve nell'uremia vera.

Si avrà così che la polipeptidemia leggera, in accordo coi fatti clinici, denuncierà un prognostico non così immediatamente grave, quale potrebbe fare supporre una elevata azotemia, mentre al contrario una forte iperpolipeptidemia anche a bassa azotemia in un nefritico in crisi uremica, acuta o in latenza la prognosi dovrà essere in tutti modi delle più riservate. Ad ogni modo solo con ripetuti esami si potrà sapere se sarà una crisi passeggiera lieve o grave o se il progressivo aumento della polipeptidemia dovrà farci pensare all'approssimarsi di una fine fatale.

È importante ricordare ancora che se in questi casi si verifica un abbassamento dei polipeptidi, questo deve fare sperare in un miglioramento, anche se l'urea si mantiene a valori ancora elevati.

Se noi volessimo ora tradurre in cifre questi valori possiamo dire che nei casi di nefrite subacuta o cronica da noi osservati, il tasso da 0,120 a 0,160 di polipeptidi, quando si tratti di un soggetto profondamente toccato nel suo stato generale, non è compatibile colla vita, che per 3 o 4 mesi ancora; si vede allora la polipeptidemia aumentare sino alla morte. Nelle nefriti croniche con lieve insufficienza renale (reni grinzi) a decorso più protratto tale limite appare più largo (0,200), tenuto conto naturalmente di tutte quelle eventualità e circostanze che possono venire a complicare l'andamento normale dell'affezione.

In generale si può dire che il prognostico è tanto più grave quanto più alta è la polipeptidemia per rapporto alla azotemia e che questi valori polipeptici non ci indicano più un semplice disturbo della ritenzione del rene suscettibile ancora di ripresa ma ci illuminano sull'intervento di quei fattori extrarenali che anche la ripresa funzionalità renale non può più influenzare.

Se ci riferiamo a quanto la scuola di Widal ed allievi ha stabilito nelle nefriti azotemiche per la ritenzione dell'urea secondo le note leggi, possiamo dire d'accordo con Puech e Cristol, che mentre l'urea fissa il prognostico

lontano, l'NP invece può informarci sulla prognosi immediata ed individuale del nostro paziente.

CONCLUSIONI.

1) Nelle nefrosi genuine ed in quella tipo Munk, non si trovano mai polipeptidi nel sangue, in qualunque momento della malattia si faccia l'esame.

2) Nei reni da sublimato, sperimentalmente ottenuti nel cane, può esservi una leggera polipeptidemia, più come espressione di un esagerato catabolismo dei tessuti dovuto all'azione diretta del veleno, che per la lesione renale stessa.

3) Nella ipertensione essenziale e arteriosclerotica pura, non si ha aumento dei polipeptidi nel sangue. Lo studio della polipeptidemia può però in queste forme in certi casi particolari, senza azotemia, mettere in luce precocemente una insufficienza renale che si va rapidamente stabilendo, ad onta che ne manchino i segni renali.

Le manifestazioni cliniche di una intossicazione uremica che in questi pazienti talvolta sembrano apparentemente in contrasto colla negatività dei reperti di laboratorio, e degli esami funzionali e che lasciano in un dubbio diagnostico e prognostico assai penoso e pieno di responsabilità, andando invece parallele colla iperpolipeptidemia, da cui sono forse in parte esagerate, possono essere, con questa ricerca interpretate nel loro esatto significato ed in tutta la loro importanza.

4) Nelle glomerulo-nefriti acute senza grave compromissione dello stato generale la polipeptidemia è quasi sempre elevata ed in rapporto all'azotemia, benchè non raggiunga mai quei valori a cui può arrivare nelle nefriti croniche a parità di tasso ureico od anche meno. Il suo comportamento è un buon indice dell'andamento della malattia e per il suo prognostico non solo mediato ma anche lontano, può essere di grande utilità per il futuro del paziente.

Così è pure per le nefriti subacute o croniche senza i segni del raggrinzamento. Le crisi uremiche, che possono intervenire in queste forme ad andamento più protratto, si accompagnano quasi sempre ad un aumento della polipeptidemia, che può regredire, se le manifestazioni cliniche si dileguano o può aumentare se l'ammalato va verso l'obitus.

5) Nei reni grinzi (primari e secondari) la polipeptidemia è sempre presente e può andare dissociata dalla azotemia, come del resto per le altre forme di nefrite. Nell'uremia vera l'accumulo di polipeptidi raggiunge i valori massimi (0,300-0,400) e va parallela ai fenomeni della intossicazione uremica.

6) La iperpolipeptidemia si associa costantemente a certe manifestazioni cliniche della intossicazione uremica, in cui molto probabilmente gioca un ruolo, importante patogenetico; se all'accumulo dei polipeptidi nel sangue spetta in un primo tempo una esagerazione di quei fenomeni uremici dovuti alla ritenzione ureica, in un secondo tempo la iperpolipeptidemia diventa il fattore principale delle manifestazioni nervose della uremia.

7) La polipeptidemia ha in queste forme di nefriti azotemiche un grande valore anche in quanto, andando indipendente dall'N.U. ed essendo determinata perciò da fattori patogenetici diversi, ci può chiarire e rendere ragione dell'importanza, che assumano nel quadro dell'intossicazione uremica quei fattori extrarenali di origine tissulare, i quali con molta probabilità sono

largamente dipendenti dalla alterata attività regolatrice renale sul ricambio tissulare.

8) L'accumulo nel sangue di polipeptidi intesi nel senso che noi abbiamo attribuito a questi prodotti abnormi del catabolismo tissulare, assume nello studio delle nefropatie ad alterato metabolismo proteico un ruolo ed un significato che non possono certamente avere tutti gli altri corpi fino ad oggi studiati.

RIASSUNTO.

L'A., studiando il comportamento dell'azoto polipeptico (dei prodotti intermediari cioè del metabolismo endogeno tissulare) in diverse nefropatie, trova che, all'infuori delle nefrosi, si ha un aumento costante di questa frazione dell'azoto incoagulabile. L'NP si comporta infatti in modo particolare, anche rispetto all'urea, secondo le diverse forme di nefrite e secondo la loro gravità. L'NP può essere inoltre un mezzo utile ed interessante per studiare l'importanza ed il ruolo dei fattori extrarenali nella insufficienza renale cronica. Attribuendo particolari qualità a questi prodotti intermediari del ricambio, ricerca infine quanta parte essi abbiano nella sintomatologia e nella patogenesi dell'insufficienza renale.

BIBLIOGRAFIA.

Per la bibliografia riguardante i polipeptidi (che secondo la moderna nomenclatura della chimica fisiologica, comprendono tutti i corpi a grossa molecola, dalle acido-albumine sino agli aminoacidi), rimandiamo al lavoro: C. Manzini. *La polipeptidemia. Fisiopatologia dei polipeptidi*, dal vol. in onore del prof. Simonini, 1931.

Citazioni bibliografiche aggiunte nel testo:

1) Stauss. *Die Nephritiden*. Urban u. Schwarzenberg, 1916.
2) Volhard. Tratt. Med. Inter. di Mhor-Staehelin, vol. IV, 1924.
3) Barlocco A. *Malattie dei reni*. U.T.E.T., 1927.
4) Ambard. *Physiologie norm. et pathol. des Reins*. Masson et C., 1931.
5) Becher E. Deutsch Arch. f. Klin. mediz., v. 134, pag. 331, 1920.
   Id. Deutsch. Arch. f. Klin. mediz., v. 135, pag. 1, 1921.
6) Rosenberg M. Arch. f. exp. Phatol. u. Pharmakol., v. 87, pag. 86, 1920.
7) Becher u. Hermann. Deutsch. Archiv f. Klin. med., 524, 171, 1932.
8) Cristol, Puech et Monnier. Presse Médicale, 617, 1931, e Gazz. des Hôpitaux, 958, 1932.
9) Aiazzi Mancini. Cit. da Volterra.

II.

Istituto di Semeiotica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. G. Bastianelli.

Reazione di Takata-Ara nel siero e liquido ascitico dei malati di fegato.

Dott. Giuseppe Lazzaro, aiuto.

In molti malati, specialmente di cirrosi del fegato, ricevuti nel nostro Servizio, abbiamo determinato il contenuto di proteine nel plasma e nel liquido ascitico. I risultati di queste ricerche saranno riferiti in altra pubblicazione.

Nello stesso tempo abbiamo fatto in questi malati la reazione di Takata-Ara (modificazione Jezler) nel siero e nella ascite.

La reazione di cui ci occupiamo, fu proposta per la prima volta da Takata (1925) per la sierodiagnosi della polmonite crupale e successivamente applicata, con modificazioni nella tecnica, da Takata e Ara alla diagnostica del liquor.

Il principio della reazione, comune ad altre simili, è il seguente: in presenza di corpi albuminoidi, che agiscono da colloidi protettivi, la soluzione di sublimato forma con il carbonato di sodio una soluzione colloidale di ossido di mercurio, la quale con la fucsina si colora in violetto bleu. In condizioni patologiche si ha o variazione del colore o flocculazione del sol.

Come è noto si hanno nel liquor due tipi principali: tipo paralitico (flocculazione senza variazione del colore) e tipo meningitico (colorazione rossa senza flocculazione).

Takata ed altri, tra cui specialmente Nicole, si sono occupati del meccanismo della reazione. Nicole, da ricerche con soluzioni di albumine e globuline, ottenute da siero di cavallo concluse che nella reazione la modificazione di colore è dipendente dalla quantità delle proteine presenti (la colorazione rossa aumenta con l'aumento delle proteine), la flocculazione, invece, è azione delle globuline, essa è dovuta ad aumento di questa quota, le albumine impediscono la flocculazione.

Altri Autori ritengono che l'esito della reazione sia in rapporto alla concentrazione degli idrogenioni e al contenuto in sali (Röhrs e Kohl-Egger, Knigge).

In seguito alle osservazioni di Nicole, H. Staub suggerì a Jezler di studiare la reazione di Takata anche nel siero di malati di fegato, poichè era già noto che nelle malattie di fegato, specialmente nella cirrosi, il quoziente albumine: globuline è più o meno modificato, spesso invertito.

I risultati sono riferiti da Jezler in lavori pubblicati nel 1929-30. La tecnica della reazione è stata modificata in alcuni punti dall'Autore.

Nei sani ed in 220 individui con malattie diverse (polmonari, endocrine, del ricambio, da infezione), tra cui 12 casi di polmonite crupale la reazione è stata sempre negativa.

In 155 malati di fegato la reazione nel siero è stata negativa nelle colecistiti, colangiti, nell'ittero da stasi, nei tumori del fegato. Tra i casi osservati di ittero catarrale la reazione fu positiva solo in due — ambedue i malati morirono per atrofia gialla subacuta. In 11 malati di insufficienza di cuore con fegato da stasi, la reazione fu positiva in 3; in questi si trovò all'autopsia cirrosi cardiaca (indurimento da stasi con Umbau del fegato).

In 42 casi di cirrosi (21 controlli di autopsia), reazione positiva in 39. La reazione fu positiva anche in un caso di pseudocirrosi pericarditica.

Nel liquido ascitico la reazione fu sempre negativa in casi di tumori del fegato, insufficienza di cuore, peritonite tubercolare, pneumococcica, ecc., positiva nell'ascite nella cirrosi ed in due casi di fegato da stasi con indurimento.

Le conclusioni di Jezler sono le seguenti: la reazione di Takata è positiva in tutte le malattie cirrotiche del fegato (cirrosi di Laënnec, tubercolare, cardiaca) e nella atrofia gialla, tanto nel siero che nel liquido ascitico. L'intensità della reazione è in rapporto alla gravità del processo cirrotico; in casi di cirrosi a decorso letale si osserva aumento della flocculazione corrispondentemente all'aggravarsi delle condizioni del malato. La reazione è spesso

negativa nello stadio iniziale della malattia. La causa della flocculazione è dovuta a modificazioni del rapporto albumine: globuline (aumento della frazione globuline); nei casi di cirrosi studiati da Jezler con reazione di Takata positiva, la frazione globuline era oltre il 55 % delle proteine totali.

Zadek, Tietze e Gebert della clinica di Umber trovarono la reazione positiva in tutti i loro malati di cirrosi.

Rohrer in 15 casi di cirrosi atrofica trovò reazione positiva in 13, debolmente positiva in uno, negativa in un altro caso. La reazione fu inoltre positiva in un malato con fegato da stasi, in un caso di alcoolismo cronico, uno di metastasi del fegato ed un altro di diabete mellito. Nel caso con fegato da stasi si trovò all'autopsia fegato da stasi indurito, nel caso con diabete mellito (morte in coma) estesa degenerazione grassa del fegato. Nell'ascite nella cirrosi tutti i casi esaminati furono positivi.

Skouge, infine, insieme alla reazione di Takata ha determinato in molti malati il rapporto albumine:globuline (metodo Howe).

Su 318 malati la reazione fu positiva in 68. 30 di questi furono sezionati, in 27 cirrosi, in 3 carcinosi diffusa del fegato.

In 9 di 27 casi la diagnosi era stata fatta dal clinico, gli altri 18 furono riconosciuti dal settore.

Dei 250 casi con reazione negativa furono fatte 24 autopsie, in nessuno alterazioni cirrotiche del fegato.

In 19 malati di ittero catarrale la reazione fu positiva in 6, diventò poi negativa nella convalescenza.

È interessante nel lavoro di Skouge l'osservazione che « un aumento molto forte delle globuline rispetto alle albumine non determina necessariamente l'esito positivo della reazione di Takata ».

Sono riportati alcuni esempi, tra cui un caso di anemia perniciosa (rapporto A/G 0,58), 4 casi di polmonite crupale (rapporti 0,19, 1,58, 0,67, 0,48), alcuni casi di tubercolosi polmonare essudativa (rapporti: 0,63, 0,52, 0,31), due casi di nefrite cronica (rapporti: 0,42, 0,40), ecc. Malgrado il forte aumento delle globuline la reazione fu in questi malati negativa. L'autopsia fatta in alcuni di questi casi non mostrò alterazioni cirrotiche del fegato.

Skouge conclude che la Takata positiva nel sangue è indice di insufficienza del fegato per alterazioni diffuse acute o croniche del parenchima.

Abbiamo fatto la reazione di Takata nel siero, liquido ascitico e liquido pleurico di molti malati, in tutto oltre 200 prove. Abbiamo seguito esattamente la tecnica di Jezler.

Si preparano 9 provette piccole e si mette in ognuna 1 cmc. di soluzione fisiologica (0,9 %). Alla prima provetta si aggiunge 1 cmc. del liquido in esame (siero o liquido ascitico), si mescola e si pipetta 1 cmc. che si aggiunge alla seconda provetta: lo stesso procedimento si ripete per le provette successive. Si ha così una serie di diluizioni da 1:2 a 1:512.

Si aggiunge poi a ogni provetta 0,25 cmc. di soluzione di carbonato di sodio 10 % e 0,30 cmc. del reattivo di Takata, che è preparato al momento dell'uso. Si prepara il reattivo, mescolando parti uguali di soluzione di bicloruro di mercurio 0,5 % e di soluzione acquosa di fucsina 0,02 %. Si lasciano le provette a temperatura di stanza chiuse con tappo di sughero o di gomma. Si legge l'esito della reazione subito, dopo 6 e dopo 24 ore.

La reazione è positiva (+ +) nel siero se si ha flocculazione in almeno tre provette e se la prima flocculazione si osserva a diluizione 1:32 o a concentrazione maggiore. Nel liquido ascitico è positiva se la prima flocculazione appare a diluizione 1:8 o a concentrazione maggiore. La reazione è debolmente postiiva (+) se la flocculazione è netta in due provette (prima flocculazione a diluizione 1:32 o 1:8) e nella terza provetta a destra o a sinistra è appena evidente. La salatura che si osserva nelle ultime provette, tanto nei casi negativi che positivi, deve essere distinta dalla flocculazione dei primi tubi. Le variazioni di colore, adoperando siero o liquido ascitico non hanno importanza.

I nostri risultati sono i seguenti.

In 20 uomini normali (medici e studenti di medicina) la reazione è stata sempre negativa. Nei normali si vede spesso nella quinta o sesta provetta intorbidamento del liquido o lieve flocculazione. Jezler ha fatto la stessa osservazione: lieve flocculazione a diluizione 1:32 o 1:64 è quindi fisiologica.

In 60 malati di malattie diverse la reazione è stata negativa. Sono compresi tra questi malati casi di anemia perniciosa, di ittero emolitico, ulcera gastrica e duodenale, mielosi leucemica, diabete mellito, febbre tifoide, malaria, febbre melitense, pleurite essudativa, tubercolosi polmonare, malattie di cuore, nefrite cronica e 6 casi di polmonite crupale. In questi ultimi la reazione è stata fatta sia nel periodo acuto della malattia che nella convalescenza.

Abbiamo studiato 29 casi diversi di cirrosi di Laënnec. In molti di questi la reazione è stata più volte ripetuta, 7 di questi casi sono stati sezionati, alla autopsia si trovò tipica cirrosi di Laënnec; in un malato con milza molto grande e che aveva avuto ripetute ematemesi e melene la diagnosi di cirrosi del fegato è stata accertata al tavolo operatorio. Di 29 casi studiati, la reazione di Takata fu positiva in 24, debolmente positiva in 3, negativa in 2. In uno di questi la reazione diventò più tardi positiva.

Nei malati di cirrosi, contemporaneamente alla reazione di Takata, abbiamo determinato il contenuto di proteine totali e delle frazioni albumine e globuline (metodo Howe, analisi micro-Kjeldahl). In tutti i casi abbiamo trovato modificazioni delle proteine del plasma; rapporto albumine: globuline dal valore minimo di 0,23 al valore massimo di 0,84. Solo in un caso il rapporto A/G è stato superiore a 1.

Nei 24 casi con reazione di Takata positiva il rapporto A/G è stato in tutti minore di 1 (tra 0,23 e 0,84). Lo stesso anche nei tre malati con reazione debolmente positiva (0,74-0,62-0,64).

In uno dei due casi con reazione negativa il rapporto A/G era maggiore di 1 (1,34). Le condizioni del malato erano buone; ascite scarsa, non edemi, l'ultima paracentesi era stata fatta un anno prima. L'altro malato aveva edemi negli arti inferiori, scarsa ascite; solo da 15 giorni si era accorto che l'addome aumentava di volume. Rapporto A/G 0,72, reazione di Takata nel siero e liquido ascitico negativa. Le condizioni del malato peggiorarono rapidamente (due paracentesi a distanza di 15 giorni). Dopo un mese: reazione di Takata positiva nel siero e liquido ascitico.

In due malati di cirrosi abbiamo potuto osservare con il peggiorare delle condizioni aumento della flocculazione. In uno di questi, in cui il rapporto

A/G da 0,57 si abbassò fino a 0,23 la flocculazione, presente all'inizio solo in tre provette era poi evidente dalla seconda alla settima provetta.

Abbiamo fatto la reazione di Takata anche in altre malattie del fegato; ittero catarrale, malattia di Weil, colecistite, un caso di ascesso amebico del fegato, coliche epatiche con ittero, ascesso del fegato.

Di 8 malati di ittero infettivo con esito in guarigione la reazione fu positiva in uno, debolmente positiva in un altro caso nello stadio acuto (rapporti A/G 0,78 e 1,02). Nella convalescenza la reazione diventò negativa, anche il rapporto A/G migliorò — 1,10 e 1,20 —.

Negli altri malati di ittero catarrale, nel caso di malattia di Weil, in due di colecistite ed in tre con ittero dopo colica epatica, la reazione è stata negativa.

È interessante il comportamento della reazione di Takata nel caso di ascesso amebico del fegato. Il malato, uomo di anni 42, è stato ricevuto nel nostro Servizio il 1° aprile 1933 dopo due mesi dall'inizio della malattia. Durante questo tempo aveva avuto sempre febbre con elevazioni giornaliere massime sino a 38°,5 e per oltre un mese era stato tenuto a dieta ristretta.

Al ricovero: globuli rossi 2,9, bilirubina nel siero 6 mg. per 100 cmc. di sangue, fegato grande, edemi negli arti inferiori.

Fatta diagnosi di ascesso amebico del fegato (puntura esplorativa) si iniziò subito trattamento con emetina. Il malato migliorò rapidamente, cessò la febbre, il fegato diminuì di volume.

Nome	Data	Proteine totali %	Rapporto A/G	Reazione Takata
F. L. . . .	5-IV	6,23	0,59	++
	23-IV	6,86	0,72	++
	11-V	6,86	0,76	+
	18-VI	7,15	1,03	—
	15-VII		1,33	—

Col miglioramento delle condizioni del malato il rapporto A/G si è modificato, avvicinandosi a cifre normali. La reazione di Takata positiva in un primo tempo, diventò poi debolmente positiva ed infine negativa.

È anche interessante l'osservazione seguente. Il caso è stato pubblicato da Bottaliga col titolo « Osservazione di ittero epidemico — così detto ittero catarrale — a decorso prolungato, con ascite, guarigione ».

Riassumo la storia clinica ed il decorso della malattia.

Z. P., di anni 34. Dal 1° marzo malessere, inappetenza, prurito, il 10 marzo si accorse di essere itterica. L'ittero diventò sempre più intenso, ebbe vomito. Febbre continua fino dai primi giorni di malattia attorno a 37°,5. È entrata il 17 aprile 1933. Cute di colorito giallo-verde. Edemi negli arti inferiori, ascite. Fegato: in alto alla IV costola, in basso non si riesce a delimitare. Milza non palpabile. Nelle urine: albumina traccie, bilirubina presente, urobilina assente. Nel sedimento: alcuni cilindri granulosi. Feci scolorate. Febbre continua con elevazioni fino a 38°,8. Le condizioni diventarono sempre più gravi. Nella seconda settimana di degenza delirio, agitazione, poi sopore, ritenzione di urine, aumento degli edemi e dell'ascite, vomito biliare. Le condizioni rimasero gravi per una settimana. Nella prima decade di maggio cominciò il miglioramento. Scomparve la febbre e l'ascite, cessò il vomito. Ai primi di giugno il colorito della pelle era quasi normale. Il margine superiore del fegato si palpava subito sotto l'arco costale

di consistenza aumentata. Abbiamo determinato le proteine nel plasma e liquido ascitico e fatto la reazione di Takata. Risultati:

	Data	Proteine totali %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/G	Reazione di Takata
Plasma.	19-IV-1933	5,25	2, 9	2,76	0,90	+
Plasma.	29- V-1933	6,79	1,93	4,86	0,40	+ +
Liquido ascitico . .	22-IV-1933	0,66	0,35	0,31	1,12	+

In questa malata abbiamo trovato nel periodo acuto della malattia: rapporto A/G 0,9, reazione di Takata debolmente positiva nel siero e liquido ascitico, nella convalescenza: rapporto 0,4, reazione di Takata fortemente positiva nel siero. La malata è uscita, per cui non sono state possibili successive determinazioni. Il decorso clinico, il comportamento della reazione di Takata e delle proteine del plasma sono in questo caso diversi dagli ordinari itteri catarrali. Nei casi di ittero catarrale, che guariscono, le nostre osservazioni e quelle di altri Autori hanno mostrato che in alcuni, specialmente i più gravi, la reazione di Takata può essere positiva nel periodo acuto della malattia, ma diventa negativa nella convalescenza, anche il rapporto A/G, se modificato, ritorna nella convalescenza a valori normali. In questa malata è accaduto il contrario, tanto che si è pensato alla possibilità dell'ulteriore sviluppo di una cirrosi epatica.

Liquido ascitico. In 18 diverse asciti nella cirrosi del fegato, la reazione è stata positiva in 15, debolmente positiva in uno, negativa in due. In questi la reazione è stata negativa anche nel siero, in uno dei malati la reazione è diventata poi positiva.

Le determinazioni delle proteine totali e singole frazioni nel liquido ascitico hanno dato in 12 diversi casi (26 determinazioni) i seguenti risultati: proteine totali da gr. 0,43 a gr. 2,23 %, rapporto A/G invertito in 18 determinazioni, molto vicino a 1 nelle altre.

La reazione è stata negativa nelle asciti in casi di insufficienza di cuore, glomerulonefrite acuta diffusa, polisierosite, peritonite tubercolare, negativa anche negli essudati pleurici.

Come si è detto, la reazione di Takata è stata negativa nel siero di 6 malati di polmonite crupale, inoltre in malati di febbre tifoide, malaria, ecc. In alcuni di questi malati abbiamo determinato il contenuto di proteine nel plasma. Come risulta dalla tabella, la reazione di Takata è stata negativa anche nei casi con inversione del rapporto A/G. Riportiamo alcuni esempi. (V. Tab. seguente).

I nostri risultati confermano in gran parte le conclusioni di Jezler e degli altri Autori.

La reazione — con una sola eccezione — è stata positiva in tutti i nostri casi di cirrosi del fegato. Nello stesso malato l'esito della reazione è stato uguale nel siero e nell'ascite. In uno dei malati di cirrosi la reazione fu dapprima negativa, diventò poi positiva nello stesso tempo nel siero e nell'ascite. Questa osservazione conferma la conclusione di Jezler che la reazione di Takata non è utilizzabile per la diagnosi precoce di cirrosi, ma che è neces-

	Reazione di Takata	Rapporto A/G
1. Polmonite crupale	—	0,84
2. Id.	—	0,96
3. Id.	—	1,02
4. Id.	—	1,18
5. Malaria	—	0,66
6. Id.	—	1,09
7. Id.	—	1,05
8. Id.	—	1,19
9. Id.	—	0,81
10. Id.	—	0,72
11. Tubercolosi polmonare	—	0,75
12. Febbre melitense	—	1,11
13. Febbre tifoide	—	0,82
14. Id.	—	0,80
15. Id.	—	1.27
16. Id.	—	1,02
17. Glomerulonefrite cronica diffusa	—	0,57
18. Ascesso polmonare	—	0,77

sario che le alterazioni del fegato siano molto estese prima che essa diventi positiva. L'esito negativo della reazione non esclude quindi la esistenza della cirrosi del fegato.

In due di otto casi di ittero catarrale la reazione fu positiva nel periodo acuto della malattia, diventò negativa nella convalescenza.

Lo stato di questi malati era piuttosto grave, in uno di essi si ebbe vomito, sopore, urea nel sangue gr. 0,10 ‰, N amminico 10 mg. %, NH_3 preformata 0,11 mg. %, rapporto A/G 0,76.

Se si aggiungono alle nostre le osservazioni di Jezler e di Skouge — tra i casi osservati da Jezler solo in due la reazione fu positiva, ambedue i malati morirono per atrofia gialla subacuta — si può concludere che la reazione positiva nel decorso dell'ittero catarrale è segno di gravità della malattia. La reazione di Takata può valere in questi malati come prova di funzionalità epatica.

La determinazione delle proteine del plasma ha mostrato che in tutti i casi in cui la reazione di Takata è stata positiva, il rapporto A/G era inferiore a 1. Tra i malati di cirrosi la reazione è stata negativa solo in un caso con rapporto A/G di 1,34.

L'aumento della quota globuline non determina necessariamente l'esito positivo della reazione, come lo dimostra l'osservazione in diverse malattie, in cui la reazione è stata negativa, pur essendo il quoziente albumine: globuline modificato o anche invertito. Abbiamo visto casi con rapporto di

0,57-0,66-0,75 e reazione negativa. Anche in un caso di glomerulonefrite diffusa cronica con rapporto di 0,57 ed in uno di nefrosi, comunicato da Skouge, con rapporto di 0,40 la reazione è stata negativa.

Queste osservazioni sono interessanti, perchè dimostrano che l'aumento della quota globuline (totali) non è la sola causa della flocculazione.

Dall'insieme delle osservazioni finora pubblicate e dalle nostre si può concludere che la reazione di Takata nel siero è positiva quando esistono alterazioni molto estese e gravi del fegato acute o croniche: ittero grave e specialmente lesioni di natura cirrotica, anche cirrosi cardiaca (Jezler, Rohrer). La conclusione di Skouge che l'esito positivo della reazione è indice di considerevole insufficienza del fegato è giustificata dai risultati finora ottenuti.

Non è possibile ancora dire se l'esito positivo della reazione sia specifico per alterazioni cirrotiche o molto gravi del fegato; ulteriori ricerche sul comportamento della reazione, specialmente nei casi di nefrosi e glomerulonefriti croniche permetteranno conclusioni più sicure.

L'esito negativo della reazione in diverse malattie, in cui abbiamo osservato aumento delle globuline fino all'inversione del rapporto A/G non esclude che la flocculazione della Takata sia azione delle globuline.

È noto che albumine e globuline sono costituite da più frazioni, ma non è stato ancora studiato il comportamento di queste singole quote, specialmente in condizioni morbose. Le poche analisi, che sono state fatte, hanno dato risultati interessanti. In due sieri patologici con aumento delle globuline, le quattro frazioni delle globuline non erano aumentate nella stessa proporzione (Fischer e Blankenstein).

Anche se la reazione di Takata appartiene al così detto gruppo delle reazioni a labilità plasmatica o serica, le quali mettono in evidenza solo il fatto generico dell'aumento delle globuline, è possibile che per l'esito della reazione abbia importanza l'aumento dell'una piuttosto che dell'altra frazione delle globuline, oppure è possibile — come risulta da alcune osservazioni moderne — che in determinate malattie si modifichi la costituzione chimica-fisica di alcune delle quote delle proteine del siero.

Roma, luglio 1933.

RIASSUNTO.

È stata fatta la reazione di Takata nel siero e liquido ascitico di molti malati.

La reazione — con una sola eccezione — è stata positiva in tutti i casi studiati di cirrosi del fegato. In due casi gravi di ittero catarrale la reazione è stata positiva nel periodo acuto della malattia, è diventata negativa nella convalescenza.

Nei casi con reazione di Takata positiva il rapporto A/G è stato sempre inferiore a 1. L'inversione del rapporto A/G non determina necessariamente l'esito positivo della reazione, come lo dimostra l'osservazione di molte malattie con inversione del rapporto e reazione di Takata negativa.

LETTERATURA.

JEZLER A. Zeitschr. f. klin. Med., 111, 48, 1929; 114, 739, 1930; Schweiz. med. Wschr., 52, 1930.

KNIGGE. Cit. in JEZLER.

Nicole R. Zeitschr. f. klin. Med., 110, 94, 1929.
Rohrer C. Ibid., 123, 637, 1933.
Skouge E. Klin. Wschr., 23, 905, 1933.
Staub H. Schweiz. Med. Wschr., 308, 1929.
Id. Dtsch. med. Wschr., 51, 1931.
Zadek E., Tietze A. u. Gebert K. Klin. Wschr., 2, 60, 1933.

III.

Istituto di Patologia Speciale Medica Dimostrativa
della R. Università di Pisa.
Direttore: Prof. C. Lotti.

Ricerche sperimentali sull'azione ipoglicemizzante della bile.

Dott. Domenico Beggi e Dott. Vittorio Picasso.

Più che noi andiamo avanti coll'insulinoterapia, tanto più incalzante diviene il desiderio di somministrare l'insulina per via orale o di trovare almeno un farmaco come mezzo coadiuvante dell'insulina stessa.

La poca praticità, nelle cure molto lunghe, della via parenterale come mezzo di introduzione elettiva dell'insulina, i pericoli inerenti alla via ipodermica, il costo tutt'ora elevato dell'insulina e le speciali norme che nel suo impiego devono essere seguite, hanno spinto scienziati e l'industria farmaceutica alla ricerca di prodotti ad azione ipoglicemizzante e somministrabili per via orale.

Fra i numerosi tentativi per somministrare insulina per via gastrica va segnalato il tentativo di Stephan il quale ha proposto per il trattamento orale del diabete una combinazione d'insulina con acido desoxicolico.

A tale composto è stato dato il nome di Cholosulin. Numerosi sperimentatori — specialmente tedeschi — hanno eseguito con tale preparato diligenti e numerose ricerche cliniche su diabetici di varia gravità.

Sui risultati terapeutici conseguiti colla somministrazione d'insulina combinata con acido desoxicolico e somministrata per os, non vi è accordo fra gli AA. che si sono occupati dell'argomento.

Per Umber e Rosemberg « l'insulina + acido desoxicolico somministrata per os non ha alcuna importanza pratica per il trattamento del diabete e pensano che solo il 5 % dell'insulina contenuta nel Cholosulin svolga la sua azione nell'organismo ».

Elmer, Scheps, Lange, Loewe, Van der Reis e Schlomka hanno avuto effetti terapeutici degni di nota.

Marga Ottow ha ottenuto buoni risultati in bambini diabetici. Ernö Thau, dopo aver sperimentato in 16 casi di diabete, dice di avere avuto effetti terapeutici così evidenti « che non può concludere in senso negativo ».

Kühn, Brugsch, Hosters hanno ottenuto effetti terapeutici assai evidenti.

Ernst Steinitz e Ernö Thau in 31 casi di diabete ha avuto 16 successi, in 13 casi effetti scarsi, in 8 casi nessun effetto.

Non mancano fra gli sperimentatori quelli che riportano l'effetto tera-

peutico conseguito nei diabetici con insulina + acido desoxicolico ad una « spontanea e maggior tolleranza per gli idrati di carbonio ».

Dopo aver preso in esame quanto è stato scritto sugli effetti terapeutici conseguiti con l'insulina combinata con acido desoxicolico, viene fatto di domandarci: ha la bile — uno dei componenti del Cholosulin — di per sè stessa una azione ipoglicemizzante?

W. Steppe ed altri AA. fra le sostanze capaci di eccitare la secrezione pancreatica annoverano gli acidi biliari ed il muco della cistifellea.

Misaki, Kaziro, Hatekarjama, Taku riscontrarono una minor produzione di adrenalina da parte delle capsule surrenali dopo somministrazione di acidi biliari.

E quantunque non siamo in possesso di dati sicuri sulla circolazione degli acidi biliari nell'organismo, tuttavia non esiste alcun dubbio che nel sangue — specialmente in quello della vena porta — sia presente in quantità fisiologiche acido biliare.

Anche secondo H. Tappeiner e Croftan — recentemente Szilard, Rosenthal — l'acido biliare sarebbe presente nel sangue in condizioni normali, la dimostrazione però venne eseguita col metodo indiretto.

Comunque non è illogico pensare ad una possibile influenza degli acidi biliari sul ricambio del fegato e più particolarmente sul ricambio degli idrati di carbonio.

Ci è apparso quindi non privo di importanza lo studio della bile e dei suoi componenti sulla curva glicemica.

Tutti gli AA. che si sono occupati dell'introduzione parenterale della bile negli animali concludono per la sua scarsa tossicità.

Deidier negava la tossicità della bile in conseguenza anche delle esperienze fatte da Bionisson, Dusch, Frerischs, Bomberger, Vulpian.

Bouchard riprese la questione e trovò come dose minima mortale del coniglio per Kg. di peso da 4 a 6 cmc. per via endovenosa.

Le nostre esperienze si sono svolte su un rilevante numero di conigli, mantenuti preventivamente a digiuno per 24 ore. Prima dell'esperimento e durante il trattamento con bile o suoi componenti veniva determinata la glicemia col metodo di Lorber che si presta assai bene per l'uso corrente (V. Panicucci).

I Serie di esperienze.

In 10 conigli abbiamo iniettato per via sottocutanea bile totale fresca di bue in dose variante fra un minimo di cc. 1 ed un massimo di 10 cc. per Kg. di peso corporeo. Abbiamo potuto vedere che la bile alla dose di 7 cc. per Kg. di peso corporeo determina la morte dell'animale in esperimento con fenomeni convulsivi e una discesa del tasso glicemico fra 0,48 ‰ e 0,45 ‰.

II Serie di esperienze.

In 10 conigli abbiamo iniettato per via endovenosa bile di bue diluita al terzo e con un massimo di 7 cc. per Kg. di peso corporeo. Abbiamo ottenuto la sopravvivenza degli animali in esperimento e una discesa del tasso glicemico fino a 0,54 ‰.

In 5 conigli abbiamo iniettato endovena bile diluita a metà in dose variante fra un minimo di 4 cc. ed un massimo di 5 cc. per Kg. di peso corporeo. In questi animali non abbiamo potuto controllare il comportamento della curva glicemica perchè gli animali in esperimento morivano poche ore dopo l'iniezione.

III Serie di esperienze.

In 12 conigli abbiamo somministrato per via sottocutanea *coleinato di sodio* in soluzione al 5 % e in dose variante fra un minimo di 1 cc. ed un massimo di 7 cc.

Con 6 cc. di detta soluzione per Kg. di peso corporeo abbiamo ottenuto la morte dell'animale in esperimento con fenomeni convulsivi e rapida discesa della curva glicemica fino a 0,45 ‰.

IV Serie di esperienze.

In 6 conigli abbiamo iniettato per via sottocutanea *taurocolato di sodio* in soluzione al 5 % in dose variante fra un minimo di 6 cc. ed un massimo di 10 cc. per Kg. di peso corporeo. Negli animali così trattati abbiamo notato un innalzamento della curva glicemica fino a 1,10 ‰.

V Serie di esperienze.

In 10 conigli abbiamo iniettato per via sottocutanea glicocolato di sodio in soluzione al 5 %; in 3 conigli sodio deidrocolato (C_{23} H_{33} O_3 COONA) in soluzione al 20 %. In qualche coniglio abbiamo voluto vedere l'azione del deidrocolato di sodio sull'iperglicemia adrenalinica. Con 10 cc. pro chilo di una soluzione al 5 % di glicocolato di sodio si verificava la morte dell'animale con fenomeni convusivi e discesa della curva glicemica fino a 0,44 ‰.

Con 9 cc. pro chilo di una soluzione al 20 % di deidrocolato di sodio abbiamo ottenuto la morte dell'animale in 18 ore con fenomeni convulsivi e con una discesa della curva glicemica fino a 0,44 ‰.

Nei conigli nei quali abbiamo iniettato deidrocolato di sodio più 1 cmc. di adrenalina al ‰ la curva glicemica non solo si manteneva al di sotto del maximum raggiunto dai controlli trattati con sola adrenalina, ma nello spazio di 8 ore raggiungeva un valore inferiore alla glicemia iniziale per poi risalire alla norma nello spazio di 24 ore.

Volendo trarre qualche conclusione dalle nostre ricerche sperimentali possiamo dire:

La bile tanto per via sottocutanea quanto per via endovenosa esplica una azione ipoglicemizzante così evidente e tale da produrre la morte dell'animale in esperimento.

Dalle nostre esperienze risulta pure che la tossicità della bile di bue introdotta per via endovenosa nel coniglio, varia anche a seconda della diluizione fatta e della rapidità con cui viene fatta.

Con opportuni accorgimenti di tecnica, prolungando più che sia possibile il tempo di durata dell'iniezione e sopratutto diluendo la bile al terzo, abbiamo potuto iniettare senza gravi complicazioni fino a 7 cmc. di bile per Kg. di peso corporeo. Volendo analizzare comparativamente l'azione esplicata sul tasso glicemico dai vari componenti della bile, possiamo stabilire questa graduatoria:

Coleinato di sodio, glicocolato di sodio, deidrocolato di sodio.

Degno di particolare attenzione è il comportamento del taurocolato di sodio che, a differenza degli altri componenti della bile, esplica una evidente *azione iperglicemizzante*.

Nell'aprile del corrente anno, mentre già attendevamo allo svolgimento dell'argomento che stiamo trattando, è uscito un pregevole lavoro di Toshio Miki sull'influenza degli acidi biliari sulla formazione del glicogeno dei muscoli.

La formazione di glicogeno nei muscoli di conigli splanctomizzati, sempre secondo gli esperimenti di Miki, viene favorita dalla somministrazione di acidi biliari.

Questo dato sperimentale, in precedenza sostenuto da Misaki e Okamura, trova una conferma nelle esperienze di Clikamori.

Comunque si voglia interpretare l'intimo meccanismo d'azione della bile e degli acidi biliari sulla curva glicemica, i risultati avuti ci autorizzano a tentare se la bile in toto oppure il glicocolato di sodio o il coleinato di sodio (meglio ancora dell'acido desoxicolico) possono essere un mezzo coadiuvante della terapia insulinica.

Su questo punto le ricerche sono state iniziate sperimentalmente e con risultati che non mancheremo di comunicare.

RIASSUNTO.

Gli AA., dopo aver sperimentato in un numeroso lotto di conigli l'azione della bile e di alcuni suoi componenti sulla curva glicemica, concludono per una netta azione ipoglicemizzante determinata dalla bile in toto e particolarmente dal coleinato di sodio e dal glicocolato. Il taurocolato di sodio, a differenza degli altri componenti della bile, esplica un'azione iperglicemizzante.

BIBLIOGRAFIA.

T. Abclin, E. Goldener u. B. Kolsori. Diese Zeitschr., 174, 232, 1926.
Abderhalden. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, vol. IV, parte VII.
Adlersberg u. Roth. Arch. f. exper. Path., 121, 131, 1927.
Bertram. Klin. Wschr., 1928, 1929.
Id. Dtsch. Arch. Klin. Med., 158, 76, 1928.
Benedicenti. *Malati, Medici e Farmacisti.* Hoepli, 1925.
Berti e Bernucci. Arch. di Farmacol. sper. e Sc. aff., 1919.
Bissinger u. E. T. Leser. Diese Zeitschr., 168, 398, 1926.
T. La Barre. Arch. intern. Physiol., 29, 227, 1927.
Bratutusch. Münch. Med. Wschr., 715, 1930.
Broukhorst, De Yong u. Laqueur. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1341, 1930.
Cantoni. Arch. di Farmacol. e Sc. aff., 1914.
C. E. Cori, O. T. Cori a. Pucher. J. of Pharm., 21, 377, 1923.
C. E. Cori u. O. T. Cori. Diese Zeitschr., 206, 45, 1929.
C. D. Cramer. Brit. J. Exp. Path., 5, 128, 1924.
G. Debois. C. R. Soc. Biol. Paris, 103, 943, 1930.
Ders. D. M. Woch., 1930, n. 3.
Id. Med. Klin., 1930, n. 3.
Derselbe. C. R. Soc. Biol. Paris, 96, 193, 1927.
Elmer u. Scheps. Münch. med. Wschr., 931, 1930.
Fornet. *Unbekanntes vom Insulin.* München. Verlag. Arztl. Rundschau otto Gmelin, 1929.
Grote. Arch. Verdgskrkh., 48, 1, 1930.
Gutmann u. Kallfelz. Klin. Wschr., 2246, 1929.
Hatekayama. J. of Biochem., 8, 371, 11, 273, 1929.
Horsters u. Rothmann. Arch. f. exper. Path., 142. 261, 1929.
Horsters. Z. exper. Med., 66, 129, 1929.
T. Hoshi. Tohoku J. Exp. Med., 7, 447, 1926.
R. H. Kahn. Arch. f. Physiol., 212, 54, 1926.
Kaziro. J. of Biochem., 7, 293.
Kestermann. Dtsch. med. Wschr., 1930, 169, 213.
Kühn. Dtsch. med. Wschr., 1930, 1341.
Kurokawa. Tohoku Igakkai Zasshi, 4, 11, 1924.

Kwilecki u. Silberstein. Med. Klin., 1930, 513.
Lange u. Löwe. Dtsch. med. Wschr., 1929, 2132.
Mac Cormick u. Y. Y. R. Macleod. Trans. Roy. Soc. Canada, sect., V, III, 17, 63, 1923.
ı. Y. R. Macleod. *Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin*, 4, 111, 1924.
Martini u. Nagel. Münch. ed. Wschr., 1930, 1009.
Messini. *La terapia extrainsulinica del diabete*, 1932.
Misaki. J. of Biochem., 8, 235, 1927.
T. Miki. Ibid., 15, Heft. 1, 1932.
C. Muto. Chosen Igakkai Zasshi, 59, 909, 1926.
S. Nagasni. Tokyo Igakkai Zasshi, 40, 1, 1926.
T. Nakamura. Nippon Naikagaku Zasshi, 13, 279, 1926.
C. V. Noorden u. S. Ysaac. Klin. Wochenschr., 1924, S. 720.
Nothmann. Ther. Gegenw., 1930, 187.
K. Ochiai. Mansiu Igakkai Zasshi, 7, 584, 1927.
T. Oara. Tohoku J. Exper. Med., 6, 1, 1925.
Ottow. Münch. med. Wschr., 1929, 1584.
L. Pollak. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 61, 149, 1909.
H. Poll. Med. Klin., 1925, S. 1717.
V. D. Reis u. Sclomka. Münch. med. Wschr., 1930, 1912.
H. Satoh. Tohoku J. of Exp. Med., 13, 6, 1929.
H. Staub. Ergebn. d. inn. Med., 31, 121, 1927.
Steinitz. Klin. Wschr., 1930, 536.
Stephan. Münch. med. Wschr., 1929, 1579.
R. Siegel. Klin. Wochenschr., 1929, S. 1069.
Simon. *Trattato di Farmacologia.*
Taku. Arch. Med. Univ. Okayama, 1, 419, 1929.
M. Tschebokraroff. Zit. von Einholtz-Pflüger's Arch., 99, 173, 1923.
Umber u. Rosemberg. Münch. med. Wschr., 1930, 169, 213.

IV.

Ospedale Civile di Venezia

2ª Divisione Medica diretta dal prof. G. Jona.

Il trattamento pneumotoracico della gangrena polmonare.

Studio clinico ed anatomoistologico

(con 10 figure).

Dott. Giacomo Dalla Torre, aiuto.

Questo studio vuol essere un complemento a quanto esponevo in una nota comparsa nel 1930 nella Rivista di Clinica medica, nella quale, traendo argomento dai casi di gangrena polmonare osservati in un biennio nella nostra divisione, illustravo i concetti della nostra scuola sulla diagnosi e terapia della detta affezione morbosa Molte pagine erano dedicate al trattamento pneumotoracico, di cui avevamo sperimentato i buoni risultati in 5 casi che erano brevemente descritti.

Le nostre vedute sulla diagnosi della gangrena polmonare abbiamo visto coincidere con quelle di vari autori, in lavori comparsi successivamente al nostro. Le conclusioni sul trattamento pneumotoracico, invece, non sempre concordano con le opinioni espresse da altri osservatori, sia italiani che stranieri. Tale fatto ci ha spinto a rendere note le ulteriori nostre osservazioni, raccolte nel successivo biennio 1931-32, integrate dallo studio anatomo-istologico dei casi terminati con la morte.

I. — Introduzione.

Contributi recenti, italiani e stranieri, al trattamento pneumotoracico della gangrena polmonare.

Se mi dilungassi ad esporre la storia del trattamento pneumotoracico della gangrena polmonare, dal classico caso di Forlanini (1904) ai nostri giorni, farei una inutile ripetizione; ne ho ampiamente trattato nel mio primo scritto sull'argomento. Perciò ora mi limiterò a riassumere ciò che è stato scritto in questi due ultimi anni, riferendomi in particolare agli autori italiani così spesso da noi dimenticati, ancora oggi, per far posto agli autori stranieri, citati talora anche poco a proposito.

È abbastanza recente una noterella, pubblicata da Liberti in una importante rivista medica italiana, sullo stato attuale della terapia della gangrena polmonare con contributo personale all'arsenoterapia, nella quale manca ogni cenno alla letteratura italiana, sia nel testo che nella bibliografia ricca di circa 60 nomi di autori stranieri. Se l'A. avesse scorso le annate precedenti della stessa rivista avrebbe potuto leggere l'ampio studio di Lega sulla terapia arsenobenzolica. Del trattamento pneumotoracico così si sbriga lo stesso autore. « Intanto Forlanini (1910) aveva esteso il suo concetto della collassoterapia anche a questa affezione, dando modo a Weil (1918) di usare largamente tale mezzo volgarizzandolo alla luce dei suoi successi ». Ora per il lettore diremo che i successi di Weil (*Paris Medical*, 1922, pag. 500) sono

rappresentati, su otto casi sottoposti a pneumotorace, da sei insuccessi e da due successi parziali, terminati uno con la morte per pericardite, l'altro con empiema e passato al chirurgo.

Manini in una comunicazione alla Soc. med. chir. Bellunese, riferiva che, avendo applicato la collassoterapia in tre casi di gangrena polmonare (su 6 osservati in un biennio), avea avuto un buon risultato solo in un caso. Fondandosi oltre che su questi tre casi anche su altri da lui così trattati in passato, concludeva che in complesso egli non aveva ottenuto con questo mezzo nella gangrena polmonare i risultati lusinghieri che si hanno invece spesso nella tbc. polmonare.

Jacquelin in una seduta della Soc. des Hôpitaux di Parigi comunicava i buoni risultati ottenuti in 8 casi di gangrena polmonare trattati con il pneumotorace, da ritenersi non pericoloso quando si pratichino delle prudenti insufflazioni in pressione negativa. Sergent ribatteva che la sua esperienza era ben diversa, non potendo registrare che degli insuccessi. Nettamente favorevole al pneumotorace si dimostrava Rist che riteneva necessario l'inizio precoce di tale trattamento. Troisier citava un caso di guarigione ottenuta con la collassoterapia in un soggetto anziano e un caso pure P. E. Weil (l'unico). Bezançon si dichiarava un po' scettico sull'utilità del pneumotorace nella gangr. pol.

Arcangeli riferendo, in una seduta dell'Accademia Lancisiana di Roma, sulla cura della gangrena polmonare, affermò di aver ottenuto in genere buoni risultati dal pneumotorace terapeutico, malgrado gli eventuali pericoli.

Al 4° Congresso della Soc. Intern. di Chirurgia (Madrid, marzo 1932) i relatori sul tema « trattamento delle suppurazioni polmonari non tubercolari » si sono mostrati poco favorevoli (specie Baumgartner di Parigi) alla collassoterapia mediante il pneumotorace artificiale; anche C. Segale di Genova ha fatto una comunicazione in tal senso.

Serio nella sua monografia sull'ascesso gangrenoso del polmone e in una più recente nota sullo stesso argomento, illustrò ampiamente i benefici del trattamento pneumotoracico, applicabile quando esistano queste tre principali condizioni: 1) che l'ascesso sia entrato in fase di stabilizzazione, sia cioè trascorso lo stato setticoemico della malattia; 2) che la raccolta purulenta sia profonda in modo da rendersi meno probabile una infezione della sierosa pleurica; 3) che l'ascesso sia aperto all'esterno in modo che lo svuotamento del contenuto della sacca avvenga agevolmente e le pareti possano accollarsi l'una all'altra, sì da facilitare la cicatrizzazione.

Arrillaga, Modeglia, Tarquint nei casi di gangrena polmonare trattati con il pneumotorace, essendovi le condizioni permettenti, hanno visto il processo distruttivo procedere.

Bonomo ha ottenuto invece la guarigione applicando il trattamento pneumotoracico in un processo distruttivo del polmone successivamente bilaterale: il primo pneumotorace era durato un mese.

Mattei ha riunito 34 casi di ascesso polmonare studiati nella divisione del prof. Carpi e tra questi vi sono numerosi casi di focolaio gangrenoso guariti dal pneumotorace artificiale, talora associato con il trattamento arsenobenzolico: in 9 dei 14 casi trattati ebbe l'arresto del processo gangrenoso.

Greppi e Scotti Douglas si mostrano molto favorevoli al trattamento pneumotoracico e ritengono che il pericolo delle complicazioni settiche locali esi-

sta solo per i casi in periodo grave ed acuto di malattia, e possa essere tenuto lontano più facilmente quando si eviti la tecnica della forte e rapida compressione. La presenza di fenomeni infiltrativi ed aderenziali non impedisce sempre l'attuabilità e l'efficacia del pneumotorace; rappresenta un tentativo terapeutico da applicarsi particolarmente nei casi a decorso protratto. Applicato in cinque dei dieci casi che formano la statistica degli AA., dette due guarigioni, in un caso alcun miglioramento, in due infine si ebbe la morte per empiema secondario.

De Martino riporta due casi di gangrena polmonare trattati con pneumotorace e in cui si ebbe esito letale per empiema; tuttavia ritiene che allo stato attuale della terapia, ove non sia possibile tentare la aspirazione broncoscopica, di fronte all'evidenza dei casi dove il pneumotorace ha agito beneficamente, non si può, sempre avendo di mira l'interesse del malato, ripudiare senz'altro questo metodo di cura. Pensa che il pio-pneumotorace che complicò i suoi casi fosse stato causato non da una perforazione polmonare, ma da una diffusione del processo profondo verso la superficie. Secondo l'A. sarebbe misura utile ad evitare lo sviluppo dei germi anaerobi in pleura, l'uso di ossigeno per la costituzione del pneumotorace.

Delmas e Masselet hanno reso noto un caso di gangrena polmonare subacuta trattato con il pneumotorace artificiale e portato a guarigione: si trattava di una donna di 24 anni con focolai multipli alla base e alla parte media del polmone di sinistra; furono praticate dieci insufflazioni e il collasso fu mantenuto per cinque mesi. Rivista dopo due anni la paziente si manteneva in ottima salute.

Al 22° Congresso francese di medicina (ottobre 1932) Rist parlò del trattamento pneumotoracico degli ascessi del polmone, con cui ottenne guarigioni complete e durevoli. Ritiene sia un metodo da iniziare molto precocemente e evidentemente da saper abbandonare a tempo. M. Ascoli si disse favorevole alla collassoterapia nell'ascesso polmonare, contrariamente alla opinione espressa da Baumgartner (relatore per la parte chirurgica sul tema « Trattamento medico-chirurgico degli ascessi del polmone »), che la considera un processo d'eccezione. A. Jacquelin, M. Perrault e J. Gorse presentarono uno studio basato su 16 casi riguardante le indicazioni, controindicazioni, tecnica, risultati, incidenti del pneumotorace artificiale applicato nelle suppurazioni e necrosi putride del polmone. Mostrarono che la possibilità di realizzare il collasso polmonare e i risultati che fornisce sono essenzialmente funzione della precocità con cui si interviene. Nei primi quindici giorni di malattia è facile da ottenersi il collasso polmonare a pressione bassa e si evitano le rotture del polmone, accidente estremamente raro e di cui si è esagerata l'importanza. Invece non buoni sono i risultati quando l'ascesso si è cronicizzato e prende impianto in un parenchima modificato dalla sclerosi, dall'enfisema, dalla bronchite cronica, e con diffuse aderenze pleuriche; in tali casi va tentata la frenicectomia, che agli autori in un caso ha dato ottimi risultati.

Sorge e De Blasi in un recente contributo allo studio delle suppurazioni polmonari, dopo aver affermato che le indicazioni alla terapia chirurgica restano limitate a quei rari casi inveterati, con formazioni cavitarie a pareti spesse ed anelastiche, in cui tutti i metodi medici restano inattivi, propongono uno schema terapeutico con questa successione: emetina, salvarsan (il contrario nei casi con espettorato ricco di spirochete), autovaccino,

collassoterapia. Riferiscono tre casi di trattamento pneumotoracico (caso 1° in cui fu pure applicato pneumotorace controlaterale e frenico-exeresi con insuccesso; caso 6°, trattamento iniziato dopo sei mesi con esito buono; caso 10°, trattamento iniziato dopo sette mesi con esito incerto), invero non molto brillanti. Le indicazioni che essi pongono per il pneumotorace si avvicinano molto a quelle dettate da Serio.

Da quanto ho brevemente esposto risulta che, sia in Italia che all'estero, si hanno opinioni molto discordi sull'efficacia del pneumotorace nella gangrena polmonare. I chirurgi sono quasi tutti contrari al pneumotorace che sarebbe inefficace, pericoloso come causa di complicazioni, e capace di determinare condizioni non favorevoli ad un intervento successivo chirurgico. Fra i medici alcuni ne dicono un gran male, altri ne dicono un gran bene, altri infine danno a questa terapia il giusto posto fra i mezzi impiegati nella cura di quella grave malattia che è la gangrena polmonare.

Nel presente mio nuovo contributo ho cercato di sviscerare molti punti di questo problema terapeutico che appare così complesso a chi ne osserva con cura i vari aspetti.

2. — Istopatologia del polmone collassato nella gangrena polmonare.

In questi ultimi anni sono stati pubblicati numerosi contributi, sia clinici che sperimentali, allo studio delle modificazioni indotte dal pneumotorace nel polmone collassato. Le osservazioni cliniche si riferiscono per lo più a polmoni collassati per tbc. polmonare o per ferite; io ho avuto la fortunata combinazione di studiare istologicamente un polmone che avevamo tenuto collassato per due anni in un caso di neoplasma dell'ilo, clinicamente ritenuto all'inizio come un processo di natura tubercolare. Non mi dilungo su questa osservazione di cui usufruirò in seguito le conclusioni, e rimando per più ampi particolari alla nota già pubblicata. Sino ad oggi manca uno studio del polmone collassato per gangrena polmonare. Più esattamente Antoniazzi, in uno studio sui rapporti fra tessuto reticolato e fibrosi del polmone in collasso pneumotoracico, ha preso anche in considerazione frammenti di polmone provenienti da un caso di gangrena polmonare trattata con il pneumotorace, facente parte della nostra raccolta (precisamente osservazione III nostra, caso 1° dell'Antoniazzi). Anche Crosti nella 1ª delle sue osservazioni, ha studiato istologicamente un polmone collassato per ascessi multipli secondari a broncopolmonite influenzale: il collasso datava da dieci giorni e la forma morbosa da circa 4 mesi: si interessò principalmente dello stato di congestione dei vasi sanguigni.

Ho condotto sistematicamente il mio esame sui vari punti del polmone collassato e di quello opposto. Nel polmone malato ho scelto frammenti in corrispondenza alle escavazioni gangrenose, alle aderenze pleuriche parietali ed interlobari, all'ilo; anche le ghiandole ilari sono state esaminate. Complessivamente ho studiato 5 casi di gangrena polmonare trattati con il pneumotorace; il 6° non ebbe trattamento pneumotoracico e fu esaminato perchè servisse di confronto ai casi precedenti.

La descrizione particolareggiata dei reperti istologici dei singoli casi nuocerebbe forse alla chiarezza dell'esposizione, perciò mi limiterò a notare le principali caratteristiche di ciascuna osservazione, dando poi una visione complessiva del polmone collassato per gangrena polmonare. La storia cli-

nica, il reperto autoptico verranno illustrati nella terza parte di questa nota; qui saranno riassunti solo i dati più importanti per chiarire il reperto istologico.

Osservazione I. — M. V., a. 44 (V. caso VII). Gangrena polmonare ad andamento cronico, bilaterale per diffusione di processo localizzato inizialmente al lobo superiore D., su terreno di recente broncopolmonite influenzale, in bronchitico cronico. Durata processo gangrenoso: 11 mesi; durata pneumotorace, parziale ad ipotensione, 4 mesi, sospeso per produzione di sinfisi pleurica; morte 4 mesi dopo la sospensione dei rifornimenti.

Reperto istologico. — Sinfisi delle due pleure sia a D. che a S. per sviluppo di tessuto connettivo più o meno fitto con vasi scarsi a D., numerosi a S. Le numerose escavazioni che hanno sede nel parenchima del polmone D. presentano una parete costituita da uno strato di infiltrazione leucocitaria, cui segue uno strato connettivale ed infine il tessuto alveolare addensato. Notevoli alterazioni della trama elastica in tutta la superficie del polmone. Nel polmone S. focolai gangrenosi con poco connettivo all'intorno; nel restante parenchima note di enfisema. Tessuto elastico alterato.

Osservazione II. — T. A., a. 56 (V. caso VIII). Gangrena polmonare ad andamento subacuto, localizzata al lobo inferiore D.; piopneumotorace secondario. Decorso complessivo del processo gangrenoso 3 mesi; durata del collasso parziale ad ipotensione 2 mesi.

Reperto istologico. — Pleura parietale D. ispessita da strato connettivale e strato di essudato fibrinoso; in corrispondenza ai focolai gangrenosi, che si avvicinano notevolmente alla superficie pleurica, in mezzo ad un tessuto infiltrato si riconoscono vasi linfatici ripieni di elementi nucleati che si dirigono dal parenchima verso la cavità pleurica. Alveoli parzialmente compressi; discreto sviluppo del connettivo perivasale specie in corrispondenza alla parete delle caverne, senza che si possa parlare di una capsula connettivale. Aderenze delle pleure interlobari e della pleura parietale con quella viscerale ricche di fibre connettive. Nel polmone sinistro note di enfisema e di stasi. In entrambi i visceri alterazioni notevoli del tessuto elastico.

Osservazione III. — B. E., a. 36 (V. caso XII). Gangrena polmonare ad andamento subacuto, localizzata al lobo superiore destro, in bronchitico cronico. Piopneumotorace secondario. Durata processo gangrenoso: circa 4 mesi; durata del pneumotorace subtotale ad ipotensione: 35 giorni.

Reperto istologico. — Pleura ispessita per discreto sviluppo del connettivo, che si presenta ricco di vasi sanguigni neoformati. Notevole sviluppo pure del connettivo nel parenchima polmonare e all'intorno dei focolai gangrenosi ove forma quasi una capsula a travate spesse. In vari punti il connettivo circonda isolotti di alveoli che vengono ad assumere un aspetto adenomatoso. Cospicue alterazioni della trama elastica. Nel polmone sinistro segni di cospicuo enfisema con lesioni del tessuto elastico.

Osservazione IV. — P. M., a. 32 (V. caso XVIII). Gangrena polmonare del lobo inferiore destro (parte superiore) riacutizzata, con eruzione terminale di focolai purulento-necrotici in entrambe le basi. Durata complessiva del processo gangrenoso (includendovi il periodo di apparente guarigione): 7 mesi; durata del trattamento pneumotoracico: 5 mesi; collasso parziale a pressione terminale costantemente negativa. Morte a tre giorni da una toracotomia posteriore inferiore eseguita dopo un mese dalla sospensione dei rifornimenti.

Reperto istologico. — Modico ispessimento della pleura per sviluppo del connettivo. Il parenchima polmonare si presenta scarsamente compresso; i focolai gangrenosi che lo escavano sono circondati da uno strato di connettivo giovane, ricco di vasi sanguigni ampi e congesti. Tessuto elastico con segni di sofferenza in tutto il parenchima. Polmone sinistro con lieve ispessimento della pleura e con parenchima alquanto enfisematoso e congesto.

Osservazione V. — B. E., a. 35 (V. caso XXI). Gangrena polmonare subacuta, localizzata al lobo superiore destro. Piopneumotorace secondario. Durata complessiva del processo gangrenoso: tre mesi; durata del pneumotorace: 45 giorni; collasso parziale con pressioni intorno allo zero.

Reperto istologico. — Pleura notevolmente ispessita per sviluppo connettivale in forma di grossi fasci paralleli alla superficie pleurica; l'aderenza della pleura viscerale

con quella parietale è formata da connettivo denso; non trazione del parenchima in corrispondenza a questa. Parenchima polmonare scarsamente compresso; aumento del connettivo specie all'intorno dei focolai gangrenosi ove forma una specie di capsula povera di vasi sanguigni. Tessuto elastico con alterazioni evidenti.

Osservazione VI. — M. V., a. 60. Gangrena polmonare S. a focolai multipli su terreno di carnificazione antica. Da anni tossicoloso All'inizio dicembre 1930 dolore vivo alla regione ascellare S. con febbre modica, tosse ed escreato fetido. All'ingresso in ospedale (5-I-1931) segni clinici e radiologici di focolaio gangrenoso all'altezza del corpo dell'ilo S. Nessun risultato dalla terapia medica; muore il 17-II-1931. Durata complessiva del processo gangrenoso: 2 mesi e mezzo.

Autopsia. — Polmone S. completamente aderente alla pleura parietale; in un tessuto carnificato si nota la presenza di una grossa caverna nella parte superiore del lobo inferiore e di altre tre piccole al di sotto di questa: contengono materiale purulento fetido. Polmone destro con aderenze pleuriche e parenchima edematoso.

Reperto istologico. — Sinfisi della pleura parietale con quella viscerale S. per opera di un tessuto connettivo, più compatto in corrispondenza ai focolai gangrenosi. Questi sono circondati da un tessuto connettivale ricco di vasi sanguigni. Il parenchima nei punti lontani dalle escavazioni si presenta con alveoli ampi, enfisematosi, a pareti spesse per la dilatazione dei capillari e sviluppo di fibre connettivali. Tessuto elastico alterato. Polmone destro con pleure aderenti per connettivo lasso; alveoli dilatati, capillari congesti. Modico sviluppo del connettivo; alterazioni del tessuto elastico.

Illustrato molto brevemente il reperto istologico dei singoli casi studiati, cercherò, valendomi di essi, di riassumere le modificazioni che il pneumotorace terapeutico induce nel polmone colpito da gangrena polmonare ed eventualmente nel polmone opposto.

Necessariamente le mie osservazioni istologiche si riferiscono a casi di gangrena polmonare in cui il pneumotorace artificiale non ha dato la guarigione clinica, purtuttavia credo che l'interesse dello studio non sia perciò sminuito.

Nei casi studiati il collasso fu mantenuto per un periodo vario: 35 g., 45 g., 2 mesi, 4 mesi, 5 mesi; ma però era stato istituito a distanza pure varia dall'inizio del processo gangrenoso e precisamente rispettivamente a 2 mesi, 1 mese, 25 giorni, 3 mesi, 15 giorni e questo dato ha certo una grande importanza, in quanto il processo morboso è capace di indurre già di per sè modificazioni profonde nella struttura del polmone, anche a distanza dai focolai gangrenosi, senza tener conto delle alterazioni preesistenti (si tratta di soggetti già lesi nell'integrità dell'apparato respiratorio) e delle speciali condizioni individuali di reazione, che indiscutibilmente esistono pur non essendo da noi facilmente riconoscibili. Di tutti questi elementi bisognerà tener conto nella descrizione che sto per dare.

Occupiamoci anzitutto della formazione di connettivo, alla quale massimamente si connetteva da Forlanini ed allievi il processo di guarigione dei focolai tubercolari. Anche nei nostri casi si è avuto uno sviluppo cospicuo di connettivo, sovratutto in corrispondenza alla pleura, alla avventizia dei vasi sanguigni e all'intorno dei focolai gangrenosi, sì da osservarsi spesso (in questa sede) la formazione di una specie di capsula, avvolgente l'escavazione. A che cosa è dovuta questa proliferazione connettivale? All'azione del pneumotorace o a quella del processo infiammatorio? Vediamo che nella osservazione 6°, in cui mancò l'azione del pneumotorace, si ebbe una notevole produzione di connettivo sia in corrispondenza alle caverne gangrenose, che a distanza nel polmone malato, mentre nel polmone sano il connettivo era di poco aumentato, probabilmente in relazione allo stato infiammatorio cronico esistente da tempo in quei polmoni. D'altro canto sappiamo, sia per

dati sperimentali, sia per fortunate osservazioni cliniche (v. il mio caso già citato) che nel polmone collassato con pneumotorace si ha aumento del connettivo. Perciò dovremo chiamare in causa entrambi i fattori, sebbene sia difficile il dire in quale misura ciascuno intervenga in questa neoproduzione connettivale. Se osserviamo il caso 4° vediamo che in esso la neoproduzione connettivale nel polmone collassato è stata molto modesta in corrispondenza alla pleura e al parenchima sano, in contrasto con il notevole sviluppo che ha avuto nella regione parailare dove avean sede le escavazioni gangrenose osservate nel primo periodo della malattia. In questo caso il pneumotorace era stato iniziato verso il 15° giorno di malattia ed era stato mantenuto cinque mesi, avendosi una buona compressione del polmone, con permanenza però della immagine cavitaria. Nel caso 3° cospicua e diffusa a tutto il polmone è stata la produzione di tessuto connettivo, benchè la compressione, iniziata al 60° giorno di malattia sia stata mantenuta solo 35 giorni, avendosi ottenuto un discreto collasso del polmone. Il raffronto di queste due osservazioni porterebbe a concludere che, avendosi avuto in esse una compressione di durata diversa, ma di intensità molto vicina, non è il fattore durata nè quello intensità che influenzano la formazione del connettivo, ma altri fattori dei quali uno, per esempio, potrebbe essere il momento in cui è stato istituito il pneumotorace, cioè il periodo di tempo decorso dall'inizio del processo gangrenoso all'inizio del collasso del polmone. Si può infatti pensare che la compressione del polmone (è ben noto che la parte sana in particolare si retrae) porti una obliterazione delle vie linfatiche e quindi un diminuito arrivo dal focolaio gangrenoso al rimanente parenchima di tossine ad azione sclerosante. In questi due casi non possiamo invocare una diversità nel fattore versamento pleurico (nel caso terzo fu di brevissima durata e nel caso quarto fu minimo e durò pochi giorni), che per Tarantola avrebbe importanza, quando è cospicuo e dura a lungo, nella produzione di connettivo nei tratti di parenchima posti in lontananza dei focolai tubercolari.



FIG. 1. — Parete di caverna: connettivo giovane ricco di vasi capillari sporgenti anche nel lume dell'escavazione. (Oc. 3, obb. 7, Reichert).

Il connettivo che circonda i focolai gangrenosi è apparso quasi sempre ricco di vasi sanguigni a parete di tipo capillare, ampi, congesti, portantisi sino al limite della cavità, nella quale anche sporgevano con tratti di lume varicoso (v. fig. 1). Tale osservazione ha una particolare importanza per spie-

gare la presenza di sangue, sia più o meno alterato, sia rosso vivo, che così frequentemente si osserva nell'escreato dei gangrenosi, anche durante il trattamento pneumotoracico.

Antoniazzi, dai risultati delle sue ricerche usando la impregnazione argentica, ha interpretato la neoproduzione connettivale nel polmone collassato come derivante oltre che da una metamorfosi collagena del tessuto reticolare degli alveoli, da una proliferazione istiocitaria, e particolare importanza avrebbe appunto quella perivasale; tale fatto ha osservato pure nel nostro 3° caso esaminato con la detta tecnica. Non abbiamo elementi per dire se il pneumotorace nel caso della gangrena polmonare agisca intensificando in modo particolare questa proliferazione istiocitaria perivasale; certo che anche nel caso 6°, in cui mancò il collasso, le cavità gangrenose apparvero circondate da un connettivo ricco di vasi capillari ampi e congesti.

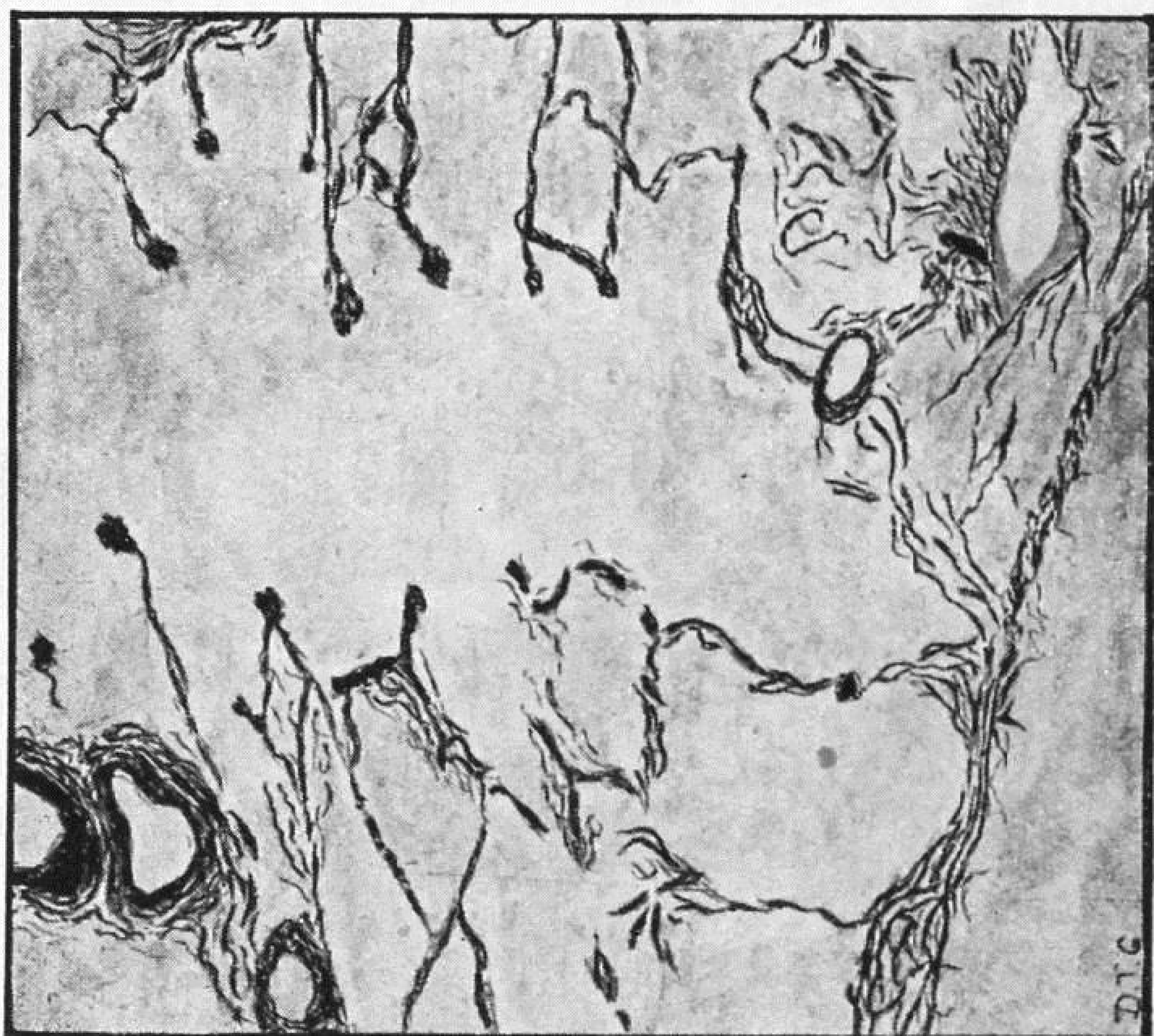


Fig. 2. — Polmone collassato: tessuto elastico in zona sottopleurica, lontana dal focolaio gangrenoso (colorazione di Weighert per le fibre elastiche). (Oc. 2, obb. 3, Reichert).

Scarso è per lo più lo sviluppo di fibre connettive in corrispondenza alle aderenze pleuriche che ho preso in esame; sono queste costituite da fibrina disposta a strati paralleli alla superficie pleurica con pochi vasi a parete capillare, sottili. Ciò fa pensare che il lento, progressivo aumento della bolla pneumotoracica avrebbe potuto aver ragione di queste aderenze. Erano sempre aderenze brevi ed estese più in larghezza che in lungezza, cioè aderenze a piatto; non ho mai trovato, nelle sezioni fatte secondo spessore, segni notevoli di trazione sul parenchima polmonare sottostante, che non mostrava neppure particolari modificazioni nella struttura e nella forma degli alveoli. Mai traccie nello spessore delle aderenze di fibre elastiche, descritte invece da altri autori (Ravina, Delarue, Donady). Nel polmone non collassato si osserva un leggiero aumento del connettivo specie sottopleurico.

Di grande interesse sono le modificazioni presentate dal tessuto elastico. Nel polmone collassato la limitante elastica della pleura ha perso la sua delicatezza: è ispessita, sdoppiata, formata da fibre tozze, sfrangiate, ora addensate ora diradate (v. fig. 2). In corrispondenza ai punti in cui il processo gangrenoso più si avvicina alla pleura si osserva un diradarsi e frammentarsi maggiore delle fibre, mai però se ne ha scomparsa completa. Assente in corrispondenza alla zona più interna della parete dei focolai gangrenosi il tessuto elastico è scarso nello strato connettivo neoformato e costituito da fibre isolate o riunite in ammassi che probabilmente sono il risultato di un processo neoformativo.

Anche nel rimanente parenchima la delicata trama elastica degli alveoli è scompaginata, alterata sia per diradamento sia per iperplasia degli elementi. Nel polmone non collassato, in rapporto all'enfisema vicario che così spesso si osserva, esistono pure cospicue modificazioni delle fibre elastiche frammentate, ispessite, ipercromiche, costituenti qua e là dei nidi di addensamento molto caratteristici.

Complessivamente il tessuto elastico dimostra fatti di degenerazione e di distruzione, accanto ad altri di iperplasia: evidentemente ciò è dovuto da un lato alle tossine prodotte dal processo gangrenoso, dall'altro ad azioni meccaniche di stimolo, di trazione, legate alla funzione respiratoria del parenchima.

Il collasso del parenchima polmonare è apparso massimo in corrispondenza alla regione dell'ilo, minimo al di sotto della pleura ove frequente è stato il reperto di alveoli dilatati, enfisematosi: in genere in corrispondenza a tali punti il connettivo sottopleurico era particolarmente sviluppato.

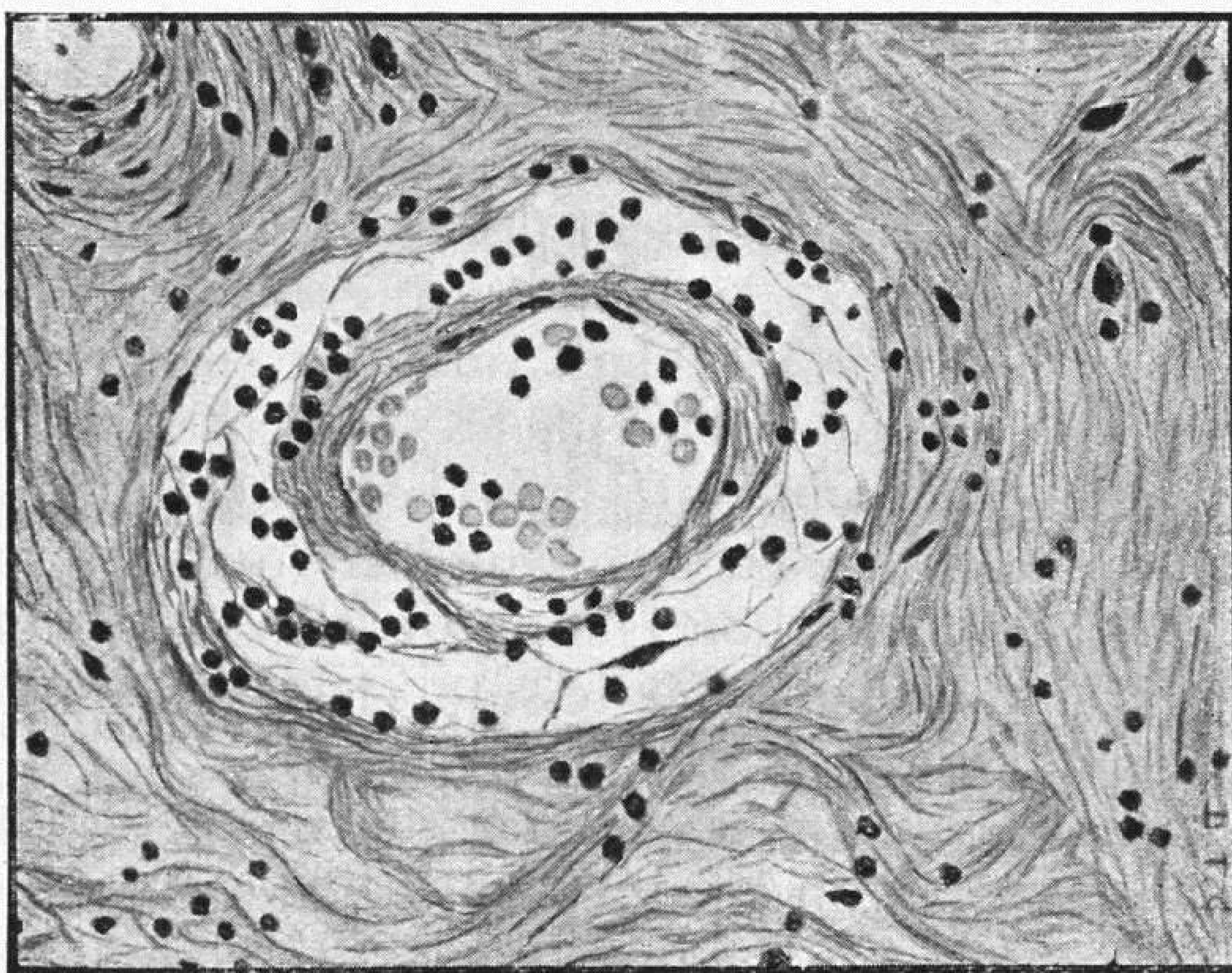


FIG. 3. — Infiltrazione leucocitaria all'interno di un vaso pleurico in pleura ispessita sclerotica, in un caso di pneumotorace ter. complicato da empiema. (Oc. 2, obb. 7, Reichert).

I focolai gangrenosi più o meno parzialmente compressi mostrarono sempre una membrana piogenica ricca di vasi sanguigni dilatati e congesti. Gli alveoli parzialmente compressi, erano ripieni di macrofagi carichi di pigmento ematico, di cellule mononucleate di origine alveolare e di leucociti. Di grande interesse (come dirò poi) è l'immagine offerta da alcuni punti della pleura parietale in corrispondenza ai quali il processo gangrenoso si era maggiormente superficializzato. Si vedono partire dalla parte più esterna del parenchima polmonare, costituito da alveoli ripieni di elementi cellulari vari (in prevalenza leucociti), dei vasellini, a lume abbastanza ampio e a parete capillare, che si portano, attraversando la pleura, ispessita da fasci connettivi, con decorso più o meno sinuoso verso la faccia esterna della stessa; sono zaffati di elementi mono- e polinucleati. In corrispondenza a tali punti la limitante elastica della pleura presenta le sue maggiori alterazioni. Nessun dubbio che tale reperto rappresenti il modo di propagazione al cavo pleurico del processo gangrenoso, con conseguente formazione di empiema secondario (v. fig. 3).

L'esame accurato della regione ilare non mi ha mai mostrato presenza di aggruppamenti cellulari a tipo neoplastico. In molti punti di proliferazione connettivale endoparenchimale particolarmente florida ho osservato gruppi di alveoli isolati nel tessuto connettivo, che avevano assunto un aspetto tipicamente adenomatoso. Tale immagine istologica è stata messa più

volte in evidenza (Monti, Tarantola, Carpi, Chini) nel polmone collassato, ma è noto che può osservarsi anche in polmoni non compressi, in preda a processo di fibrosi.

Ho già detto del frequente reperto nel polmone controlaterale di un enfisema cospicuo con dilatazione degli alveoli e fusione in cavità più ampie.

Le ghiandole ilari del lato malato sono generalmente iperplasiche con tessuto linfatico abbondante e vasi ampi e congesti.

Nei casi esaminati ho trovato, in tutti i punti analizzati, i vasi sia maggiori che minimi, specialmente venosi, ripieni di sangue. In corrispondenza poi al tessuto connettivo sottopleurico ed a quello che circonda i focolai gangrenosi si ha una proliferazione notevolissima di vasi sanguigni a parete in genere sprovvista di strato elastico, che formano una specie di tessuto cavernoso, congesto, veramente caratteristico. Vasi congesti si osservano pure nel polmone controlaterale.

In sintesi il reperto istologico del polmone collassato nella gangrena polmonare è dato da: aumento del connettivo sottopleurico e parenchimale spec. pericavitario, più o meno intenso e diffuso a seconda della precocità del collasso; modificazioni del tessuto elastico sia per fatti degenerativi (spec. in corrispondenza ai focolai gangrenosi), sia per fatti proliferativi; modificazioni del lume alveolare ridotto a spazio virtuale nella vicinanza dell'ilo, dilatato al di sotto della pleura; presenza nel lume alveolare di elementi macrofagi e mononucleati in abbondanza; congestione e dilatazione dei vasi sanguigni spec. venosi e capillari (questi neoformati in numero notevole).

Nel polmone non compresso si osserva aumento modico del connettivo, alterazioni evidenti del tessuto elastico, enfisema cospicuo, congestione dei vasi sanguigni.

Interessante è confrontare il reperto istologico del polmone collassato per gangrena con quello fornito dal polmone trattato con il pneumotorace per tubercolosi o per neoplasma (osservazione personale). Volendo essere brevissimo dirò che risalta anzitutto la notevole proliferazione connettivale che si ha nel primo caso già dopo un collasso di due-tre mesi; pure più cospicue sono le alterazioni del tessuto elastico La stasi venosa e linfatica, la presenza di mononucleati e di macrofagi nel lume alveolare sono reperto comune ai tre tipi di polmone collassato.

3. — Osservazioni cliniche.

In un periodo di 4 anni abbiamo avuto in divisione 43 casi di gangrena polmonare e di essi 21 sono stati sottoposti al trattamento pneumotoracico. Stimo necessario dare brevi notizie di ciascuno dei casi trattati con il pneumotorace; i primi cinque casi essendo stati già resi noti nel mio primo lavoro sull'argomento, saranno ricordati sommariamente.

Caso I. — M. G., anni 40, bracciante; tossicoloso abituale; da due mesi escreato fetido; focolaio gangrenoso del lobo superiore d.; radiologicamente escavazione alla fossa sottoclaveare destra con addensamento di tutto il polmone destro; pneumotorace d. non completo per lacinie fibrose. Diffusione del processo gangrenoso; piopneumotorace. Autopsia: collasso quasi completo del polmone destro che presenta il parenchima carnificato; nel lobo superiore numerose cavernule di cui la maggiore non supera il diametro di cm. 1, zaffate di liquame pioide e fetido.

Caso II. — M. G., anni 67, calzolaio; tossicoloso da anni. Inizio brusco, con dolore e febbre alta, del processo gangrenoso al lobo superiore D. ove si ha, in vicinanza al-

l'apice, immagine di caverna; marezzatura universale. Istituzione pneum. D. parziale, ad un mese dall'inizio del processo gangrenoso; viene mantenuto per circa 50 giorni. Guarigione tuttora persistente.

Caso III. — V. A., anni 31, negoziante; pleurite a 17 anni. Addensamento del lobo superiore S. nella regione parailare. Pneumotorace S. a 15 giorni dall'inizio della febbre (sempre modica) e dell'escreato fetido. Dopo 20 giorni il rifornimento diviene impossibile per numerose aderenze pleuriche formatesi. Riuscita inefficace una terapia salvarsanica si passa in chirurgia per lobectomia (il p. morì dopo un anno di degenza in reparto chirurgico essendo stato asportato, in successivi interventi, tutto il polmone sinistro).

Caso IV. — T. M., anni 32, operaio galvanico. Già ammalato due anni prima per apicite sinistra (ricerca del B. K. negativa); entra per fatti broncopolmonari del lobo superiore sinistro. Compare nella degenza sputo fetido; l'esame radiologico dimostra velatura dell'apice S. con immagine idroarea alla altezza della 2ª costa. Ad un mese dall'inizio del processo morboso istituzione di pneumotorace sinistro parziale ad ipotensione manteuto per 70 giorni; guarigione che sussiste tuttora con condizioni generali ottime.

Caso V. — R. V., anni 54, bracciante. Tossicoloso abituale. Inizio acuto del processo gangrenoso con dolore puntorio alla base S.; addensamento del lobo inferiore sinistro; radiologicamente in regione parailare immagine idroaerea come una mela; a 45 giorni dall'inizio della malattia istituzione di pneumotorace sinistro; buona compressione sospesa dopo un mese. Guarigione che sussiste tuttora.

Caso VI. — G. G., anni 42, bracciante. Nella puerizia pleurite S. e successivamente apicite D.; luetico male curato; a 40 anni broncopolmonite sinistra. Il 24-IV-30 dopo una bagnatura, febbre elevata, dolore puntorio intenso alla regione scapolare destra e subito escreato abbondante fetidissimo. All'ingresso (5-VI-30) zona di addensamento alla fossa sottospinosa destra con qualche rantolino. Radiologicamente velatura biapicale più cata a D. dove esiste intensa marezzatura di tutto il lobo superiore; nella regione sottoclaveare un cerchio opaco racchiude una regione nubecolare meno opaca (caverna?). Il 7-VI-30 istituzione di pneumotorace destro con formazione di una bolla d'aria basilare, che progressivamente tende a risalire verso l'apice. Il pneumotorace sempre parziale e con pressioni costantemente negative, viene mantenuto per circa 45 giorni. La febbre cade nei primi giorni e l'escreato (in cui fu negativa la ricerca delle spirochete e del B. K.) dapprima in aumento, diminuisce di quantità. perde il fetore, per ridursi, negli ultimi giorni di degenza, a pochi cc. di materiale sieromucoso emesso il mattino. L'addensamento alla regione sottoclaveare destra, nel cui centro era comparsa netta immagine di caverna, si risolve. Il paziente sentendosi bene non accetta il passaggio al convalescenziario e ritorna al suo lavoro.

Nel maggio 1931 rientra per pleurite secca sinistra e viene dimesso guarito dopo 20 giorni. Nel marzo 1932 è ricoverato ancora per dolore alla base destra, insorto improvvisamente con febbre elevata e tosse; presenta fatti a tipo broncopolmonare diffusi, escreato non fetido. Radiologicamente apici opacati e così i lobi superiore e medio D. L'esame dell'escreato risulta positivo per il B. K. e il paziente deve essere trasferito all'ospedale S. Marco, ove è degente tuttora.

Caso VII. — M. V., a. 44, facchino. — Da anni tossicoloso; ricoverato una prima volta in divisione nel gennaio 1930 per broncopolmonite influenzale D. Stette bene sino all'aprile dello stesso anno, allorchè comparve febbre sempre più elevata, tosse con escreato abbondante, fattosi fetido già all'inizio di aprile. Entra il 22-VII-1930 con espettorato mucopurulento brunastro nettamente fetido e segni di addensamento del lobo superiore destro ove si ascoltano soffio bronchiale e rantoli fini consonanti. Radiologicamente si osserva un'ombra della grandezza di un uovo di tacchino, di opacità quasi omogenea, che dalla regione ilare destra si estende verso l'alto occupando la regione sottoclaveare; nel centro zona di rarefazione a contorni mal definiti; in 5º spazio sulla emiclaveare piccolo livello. Il 28 luglio istituzione di pneumotorace destro che viene mantenuto per circa 4 mesi con pressioni finali negative. La bolla gassosa occupa solo la base ed infine, per il formarsi di nuove aderenze, riesce impossibile il rifornimento. L'immagine idroaerea alla regione sottoclaveare destra tende ad ampliarsi e l'escreato, dapprima diminuito, è di nuovo in aumento. Si apprezzano fatti di infiltrazione del polmone si-

nistro; varie terapie mediche non dànno alcun risultato e il paziente muore nel marzo 1931, con segni di profonda emaciazione. All'autopsia: all'apice destro numerose caverne piene di liquame fetido, in terreno di infiltrazione broncopneumonica cronica. Polmone sinistro enfisematoso con qualche caverna all'apice. (Per il reperto istologico V, parte 2ª, osservazione I).

Caso VIII. — T. A., a. 56, bracciante; tossicoloso specie nell'inverno, forte bevitore e fumatore. Dall'inizio dell'agosto 1930 febbre elevata, tosse con escreato abbondante e, sino dall'inizio, fetido. All'ingresso in ospedale (23-VIII-1930) appare notevolmente deperito; l'esame del torace, enfisematoso, dimostra una subottusità dall'angolo della scapola alla base destra, con fremito aumentato e respiro soffiante con qualche rantolo crepitante inspiratorio. L'esame radiologico mette in evidenza zona chiara delle dimensioni di una piccola mela in corrispondenza del lobo inferiore destro circondata da un alone infiltrato, che dista due dita dalla cupola diaframmatica; il seno costodiaframmatico è libero. Il 27-VIII si instituisce pneumotorace destro, che viene mantenuto per tutta la degenza (due mesi) con rifornimenti sempre più distanziati e con pressione endopleurica finale sempre negativa. La febbre dapprima si riduce a pochi decimi poi si fa di nuovo elevata e l'escreato, in primo tempo diminuito da circa 500 cc. quotidiani a circa 50 cc. perdendo il carattere fetido, riaumenta sino a 100 e ridiventa fetido. Nel contempo compaiono i segni fisici di un versamento pleurico destro, che rapidamente aumenta divenendo fetido. Il paziente muore il 22-X-1930. Autopsia: cavo pleurico D. contenente liquido fluido bianco-grigiastro fetido. Polmone destro notevolmente retratto, con tenaci cotenne che lo fissano nella parte infero-posteriore alla parete toracica. Parenchima completamente carnificato; nel lobo inferiore una caverna della grandezza di un uovo situata in vicinanza della pleura ispessita ed integra. Polmone S. contenuto in pleura asciutta, con segni di enfisema e di lieve congestione.

Per il reperto istologico vedi parte 2ª, osservazione 2ª.

Caso IX. — M. U., a. 48, fattorino di farmacia, tossicoloso abituale. Ai primi di novembre 1930, in pieno benessere, dolore puntorio vivo alla base dell'emitorace destro, accompagnato da febbre modica, escreato abbondante subito fetido. Entra in ospedale il 17-XI-1930, in condizioni generali scadute; alla fossa sottospinosa destra e corrispondente spazio paravertebrale zona di ottusità con fremito aumentato, con respiro soffiante e rantoli a carattere metallico. Abbondante escreato (cc. 120-200) mucopurulento fetido. La radiografia del torace dimostra vasta zona di opacità quasi omogenea interessante il 3° medio dell'emitorace D. a livello del corno medio e inferiore dell'ilo, con immagine idroaerea delle dimensioni di circa una noce in corrispondenza del 7° spazio interc. sulla emiclaveare. Istituzione il 22-XI di pneumotorace destro, che si rifornisce per circa 60 giorni, avendosi una parziale compressione del polmone destro. La febbre si esaurisce già all'ottavo giorno della collassoterapia, l'escreato diminuisce di quantità e di fetore e il 29-I-1931 il nostro paziente esce in buone condizioni generali, residuando alla sottospinosa destra modica ipofonesi con murmure aspro. Gode tuttora ottima salute, poco escreato sieromucoso al mattino.

Caso X. — B. D., a. 45, panettiere. Bronchitico cronico. Il 4-XII-1930 modici dolori all'emitorace sinistro, febbre, tosse con abbondante escreato subito nettamente fetido. Gli vengono praticate due iniezioni di arsenobenzoli a cinque giorni di intervallo e quindi viene inviato in ospedale ove entra il 20-I-1931. Condizioni generali notevolmente scadute. Zona di ottusità alla fossa sottospinosa S., ove si ascolta respiro bronchiale con scarsi rantoli a piccole bolle. Espettorato intorno a 100 cc. p. d. fetido, negativo per il B. K. e per le spirochete. Radiologicamente a livello del corpo dell'ilo sinistro si nota una zona di addensamento a limiti sfumati delle dimensioni di una grossa mela e che presenta nel suo mezzo una escavazione delle dimensioni di circa un uovo di gallina (vedi fig. 4). Il 23-I si istituisce pneumotorace sinistro che stacca completamente il lobo superiore e parzialmente quello inferiore comprimendoli verso il cuore. L'escreato lentamente diminuisce e perde il fetore, le punte febbrili scompaiono del tutto, lo stato generale si riprende notevolmente e il paziente sorte il 7-IV-1931. Un esame radiologico praticato nel novembre 1931, dimostra l'immagine di escavazioni bronchiectasiche alla cui esistenza si deve certamente legare l'escreato mattutino mai però fetido, che dopo la malattia presenta il paziente; del resto egli si sente bene.

Ma ai primi del febbraio 1933 rientra per enterocolite acuta grave. Una radiografia allora eseguita dimostrava scomparsa ogni traccia del focolaio gangrenoso e solo l'esistenza di strie di peribronchite con segni di ectasie bronchiali. Nel corso della forma morbosa compare focolaio broncopneumonico alla base S., quindi escreato fetido e in circa cinque giorni il paziente muore. All'autopsia si trova un focolaio di gangrena diffuso a tutto il lobo inferiore sinistro: non traccie della vecchia cavità gangrenosa. Neoplasma iniziale (sarcoma) del bronco S. Non potemmo prelevare frammenti per lo studio istologico essendo stati eliminati i pezzi.

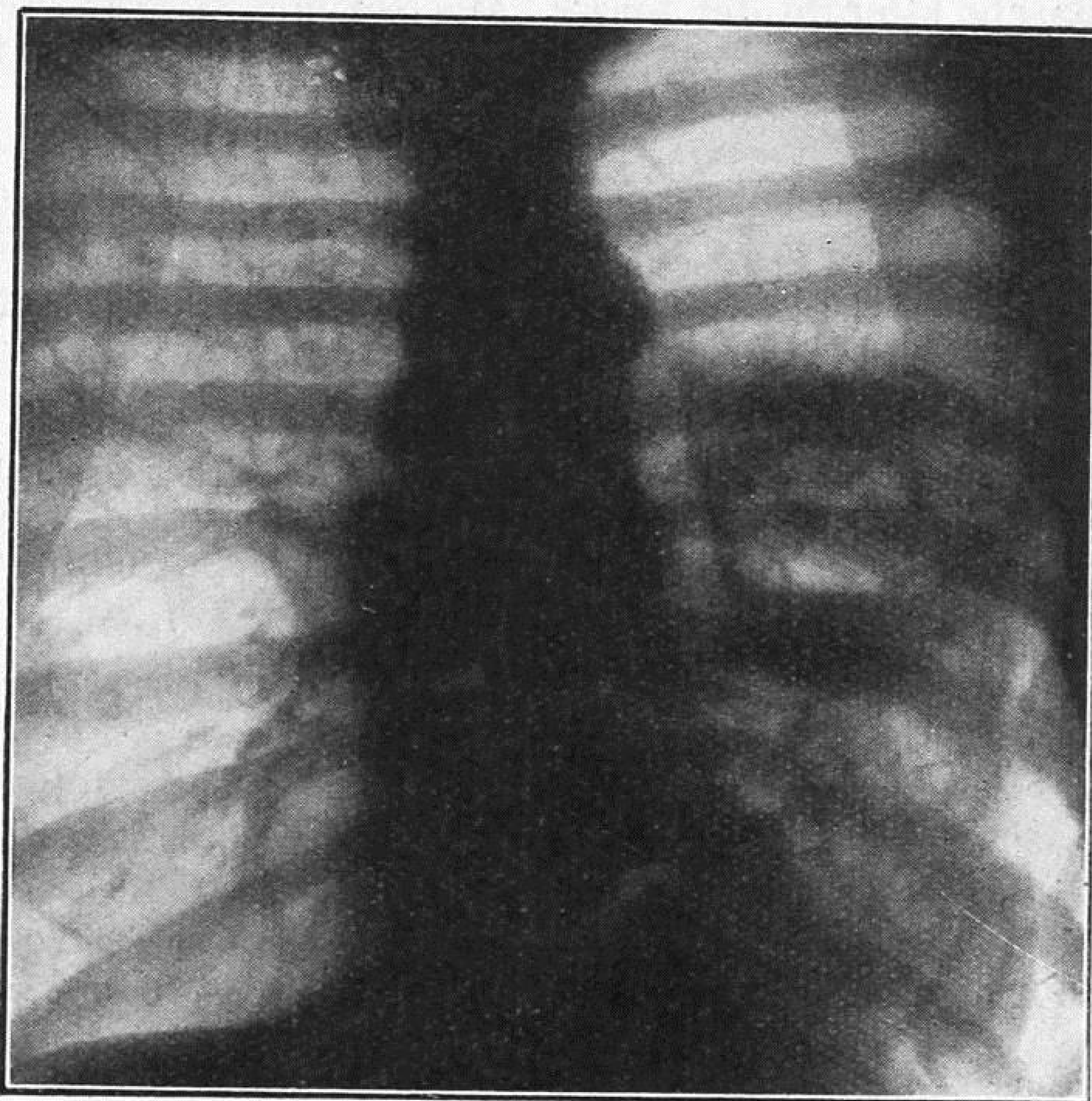


FIG. 4.

Caso XI. — B. L., a. 52, operaio del gas, già fuochista su navi mercantili. Dall'età di 23 anni va soggetto a frequenti bronchiti, specie nella stagione invernale; è sempre tossicoloso con un po' di escreato, il cui esame è stato più volte negativo per il B. K. Dalla metà di febbraio 1931 febbre elevata, aumento dell'escreato, che si è fatto fetido. All'ingresso in ospedale (12-III-1931) il paziente notevolmente deperito con febbre elevata, escreato fetido abbondante (cc. 350-500 nelle 24 ore) presenta ipofonesi apicale destra, ottusità dell'emitorace sinistro dall'apice a un dito sotto la spina della scapola, con fremito aumentato e respiro soffiante con gruppo di rantoli sonori. L'esame radiologico dimostra alla regione sottoclaveare sinistra immagine di escavazione delle dimensioni di una mela, delimitata da uno spesso cercine fibroso. Inferiormente, a condizioni opportune, si rende evidente una immagine idroaerea; superiormente invece la cavità sembra costituita da numerose piccole celle ad alveare. Marezzatura a mollica di pane del rimanente campo polmonare. Il 3-IV si decide di istituire pneumotorace sinistro e si riesce a costituire una discreta bolla d'aria inferoposteriore. Caduta della temperatura, progressiva diminuzione dell'escreato che cessa di essere fetido, ripresa dello stato generale. Dopo tre mesi dall'inizio del collasso il paziente chiede di uscire: alla sottoclaveare sinistra radiologicamente zona più chiara circondata da parenchima addensato; ivi subottusità e qualche rantolino. Verrà a rifornirsi ambulantemente. Ma il 27-VII rientra con febbre elevata, abbondante escreato non fetido, il cui esame dimostra la presenza del B. K. Viene avviato al tubercolosario dove si trova tuttora.

Caso XII. — B. E., a. 36, capomastro. Nel 1918 broncopolmonite grave; nel 1924 polmonite; da due anni è tossicoloso con poco escreato. Nel gennaio 1931 fu a letto per forma influenzale, non meglio definita; da allora la tosse e l'escreato sono aumentati. Da due mesi l'escreato si è fatto fetido, più abbondante al mattino e talora emesso anche a bocca piena. Qualche punta febbrile Ha fatto iniezioni di cinnamolo e di Neo I. C. I. senza risultati apprezzabili. Entra il 30-VI-31 in buone condizioni generali, con modico movimento febbrile, escreato abbondante (100-500 cc. nelle 24 ore) mucopurulento, leggermente brunastro, nettamente fetido. All'emitorace destro in regione paravertebrale, all'altezza della fossa sottospinosa, riduzione di suono con respiro bronchiale e rantoli consonanti, anteriormente nella fossa sottoclaveare suono ridotto e respiro soffiante. L'esame radiologico dimostra al terzo medio del campo polmonare destro intensa marezzatura non omogenea, con nodi di infiltrazione di alta opacità a livello dell'ilo; all'altezza della quarta costa sulla emiclaveare D. si nota un livello. Istituzione di pneumotorace destro il 4-VII. Dopo dieci rifornimenti (30-VII) terminati con pressioni sempre negative si ha un buon collasso del polmone D. Alla regione parailare D. permane respiro soffiante con qualche rantolino sonoro, persiste qualche punta febbrile e l'escreato è abbondante e ancora fetido. Ad un mese dall'inizio del pneumotorace com-

pare elevazione della temperatura, aumento dell'escreato, segni di aumento della pressione endopleurica (soffio tubarico intenso, dispnea); si aggiunge versamento pleurico e il paziente muore, per pioneumotorace secondario, il 10-VIII-31. Autopsia: Cavità pleurica D. ripiena di gas fetido e con abbondante liquido purulento. Il polmone D. schiacciato posteriormente e medialmente è tenuto disteso alla base da una aderenza alla parete laterale del torace; alla sezione si riconoscono al lobo superiore due grosse caverne in cui confluiscono altre più piccole; lobo medio ed inferiore solo addensati. Polmone sinistro normale. Per il reperto istologico vedi parte 2ª osserv. 3ª.

Caso XIII. — M. C., a. 42, casalinga. Influenza nel 1918; a 40 anni, pleurite secca sinistra; da due anni soggetta a frequenti bronchiti acute febbrili. È da 15 giorni a letto con febbre elevata, escreato abbondante che da sei giorni si è fatto fetido. Entra in ospedale il 14-VIII-31. Condizioni generali scadute, febbre elevata, espettorato abbondante 100-150 cc. al dì fetido, negativo per il B. K., positivo (una sola volta) per le spirochete. All'esame del torace ottusità all'angolo scapolare sinistro con respiro soffiante e rantoli a piccole bolle consonanti. Radiologicamente torace velato ed ipoluminoso in toto; marezzatura del campo medio e inferiore S. per ombre opache mal definite e sfumate, irregolarmente disposte, interpolate da areole trasparenti di varia dimensione, irregolarmente rotondeggianti, da un pisello ad una nocciola. Si instituisce pneumotorace sinistro il 22-VIII che viene facilmente rifornito, mantenendosi a pressioni sempre negative. Ma dopo il settimo rifornimento compare dolore intenso alla base sinistra, dispnea e la paziente progressivamente si aggrava, presentando segni di versamento nel cavo pleurico di sinistra. Muore il 23-IX-31. Autopsia: polmone sinistro con pleura ispessita spinto contro il mediastino; alla base ampia aderenza con la pleura viscerale. Nel parenchima del lobo superiore poche cavità gangrenose, numerosissime e piccole al lobo inferiore. Polmone destro, espanso e con segni di stasi.

Caso XIV. — G. P., a. 46, elettricista. Nel 1930 broncopolmonite del lobo inferiore destro; pare nei primi giorni di malattia abbia avuto escreato mucopurulento fetido. L'esame obbiettivo e quello radiologico non dimostrarono segni di escavazione. È stato poi completamente bene sino alla metà del giugno 1931, allorchè è comparsa febbre elevata a tipo intermittente, accompagnata nei giorni successivi da tosse e abbondante escreato fetido. Entra in divisione il 6-VII-31. Condizioni generali buone; movimento febbrile non elevato a tipo intermittente, escreato cc. 100-150 mucopurulento fetido. Obbiettivamente si dimostra una ottusità dell'emitorace D. dalla spina della scapola alla base, con fremito aumentato, respiro scarso accompagnato da rantoli non abbondanti crepitanti e sottocrepitanti, consonanti. Radiologicamente l'emidiaframma destro si presenta immobile, base destra opacata; medialmente e in corrispondenza del limite superiore dell'opacità stessa un'ombra della grandezza di una grossa noce, attribuibile ad escavazione, essa corrisponde posteriormente alla 8ª costa sulla paravertebrale. Si decide di praticare un tentativo di pneumotorace avendo il paziente rifiutato l'intervento che ci era parso avere le sue indicazioni nella localizzazione basilare e ben delimitata del processo distruttivo. L'istituzione riesce (14-VII) e così i successivi rifornimenti che si chiudono con pressione positiva + 4 + 6 bene sopportata però dal malato. Dopo il settimo rifornimento l'esame radiologico fa riconoscere una guaina di gas che circonda il polmone destro alla base e lungo la faccia mediale; una lacinia tiene attratto il polmone al seno costodiaframmatico. Cessato il movimento febbrile, escreato ancora abbondante fetido saltuariamente. Dopo due mesi dall'inizio del pneumotorace il p. chiede di uscire presentando ottusità della base destra ove si ha respiro scarso con qualche rantolino; poco sputo inodoro; radiologicamente pneumotorace D. a più bolle che circondano la focaccia polmonare di forma irregolarmente quadrangolare per aderenze all'apice e alla base. Vengono praticati ancora ambulantemente 4 rifornimenti che si chiudono con pressioni positive + 9 + 10 senza alcun disturbo. Si rivede sovente il p. che sta bene ed ha ripreso il suo mestiere di elettricista; alla base destra ipofonesi accentuata e murmure scarso; riferisce di avere al mattino poco escreato mucopurulento mai fetido, talora con qualche striatura ematica.

Caso XV. — S. Anna, a. 32, casalinga, bevitrice e fumatrice. Alla fine di agosto 1931 per una lipotimia caduta a terra e contusione all'emitorace S. Dopo qualche giorno dolore in detta zona, tosse frequente con scarsissimo escreato fetido, pare non accompagnato da evidente movimento febbrile. Dall'ambulatorio, ove diagnostichiamo un focolaio di gangrena polmonare alla regione sottospinosa sinistra, si propone il ricovero in

ospedale che riesce solo dopo dieci giorni per l'opposizione del medico curante che nega la possibilità di una gangrena polmonare con così scarsi fatti obbiettivi. Entra il 10-X-31 in condizioni generali alquanto scadute, un po' dispnoica, con tosse frequente ed escreato (cc. 70-90) brunastro, nettamente fetido. Subottusità dalla spina all'angolo inferiore della scapola S., al di sotto suono ipofonetico. Nella fossa sottospinosa S. rantoli a piccole bolle scarsi e qualche sfregamento. Radiologicamente campo medio polmonare sinistro occupato da zona di opacamento quasi omogeneo e con limiti sfumati ed indistinti; nel centro una escavazione grande quanto una noce. Il 14-10 si istituisce pneumotorace sinistro che tende ad avvolgere tutto il polmone. Lo stato generale migliora alquanto, lo sputo diminuisce, conservando però sempre il fetore; però il 30-X nel pomeriggio dolore improvviso all'emitorace S. che successivamente si intensifica, mentre la p. diviene dispnoica e presenta elevazione termica a 39,4. Si hanno i segni di pneumotorace spontaneo a cui si accompagna ben presto versamento purulento fetido che consiglia il passaggio in reparto chirurgico ove viene praticata (5-XI) pleurotomia. La p. muore il 1-12-31. Autopsia: pleura destra normale, pleura sinistra ispessita, cui aderisce il polmone lungo la faccia postero-mediale. Il polmone S. mostra un focolaio gangrenoso situato in corrispondenza alla parte chirurgicamente raggiunta; il focolaio però si prolunga affondandosi verso l'ilo. Altri focolai in buona parte del lobo inferiore; il rimanente parenchima è in preda a processo gangrenoso. Al lobo inferiore del polmone destro piccolo focolaio di gangrena affiorante in superficie, congestione.

Caso XVI. — B. F., a. 41, manovale. In pieno benessere l'11-I-1932 viene colto da dolore puntorio alla base dell'emitorace destro, brivido di freddo intenso, quindi febbre elevata a 40°. Il primo giorno tosse secca, quindi escreato muco-purulento brunastro e fetidissimo. Entra in ospedale il 16-1-1932. Condizioni generali buone, temperatura intorno a 38 gradi, escreato fetido, circa 100 cc. p. d. Suono subottuso in corrispondenza alla sottospinosa destra e regione paravertebrale D. con respiro soffiante e rantoli crepitanti; radiologicamente in detta zona appare un opacamento omogeneo. Si istituisce facilmente pneumotorace destro: rifornimenti ravvicinati e pressione finale negativa. Lo sputo tende a diminuire di quantità e di fetore, il movimento febbrile è ridotto a pochi decimi sopra il 37. L'esame radiologico praticato il 31-II dopo sei rifornimenti dimostra una opacità omogenea, di intensità quasi cardiaca, interessante tutto il lobo superiore destro; nel corpo di detta opacità non si rilevano segni radiologici di escavazione. La bolla gassosa è situata alla base lateralmente e si diffonde verso l'alto, infiltrandosi anche nella scissura e comprimendo modicamente il lobo inferiore. Qualche piccola bolla d'aria è situata medialmente, qua e là, a lato dell'ombra mediana. Con una ripresa della temperatura si ha aumento dello sputo, compare quindi dolore all'emitorace destro verso la base, il p. si fa dispnoico e il giorno 8, essendo comparsi segni di aumento cospicuo della pressione endopleurica, si esegue puntura della pleura che dà esito a gas fetido sotto forte pressione. Si passa in reparto chirurgico ove viene praticata pleurotomia. Muore il 18-II-1932. All'autopsia: sollevando il piastrone sternocostale si dà esito ad una raccolta di materiale purulento fetido, che riempie una cavità che occupa l'apice del lobo superiore della grandezza di una mela. L'apice è duro, consistente, e mostra sulla sezione di taglio altre due piccole raccolte gangrenose.

Caso XVII. — D. A., a. 40, durante il periodo bellico broncopolmonite influenzale; nel 1928 bronco-polmonite che lo tenne a letto circa 20 giorni. Il 15-I-1932 dolore intenso alla base dell'emitorace destro, febbre, tosse con escreato non fetido; dopo circa una settimana l'escreato si fa fetido. All'ingresso in ospedale (6-II-1932) ha febbre tra 38° e 39°, escreato fetido intorno a 100 cc. presenta una zona di subottusità alla base destra ove si ha murmure scarso con rantoli a piccole bolle. L'esame radiologico dimostra caverna delle dimensioni di una mela in corrispondenza del corno inferiore dell'ilo D, diaframma libero. Si istituisce pneumotorace destro. Con piccoli rifornimenti (100-150 cc.) si riesce ad ottenere un discreto collasso del polmone destro, però insiste escreato sempre abbondante (200 cc.) e fetido e movimento febbrile sopra i 38°. A distanza di otto giorni dal 5° rifornimento (26-2) si mette in evidenza clinicamente e radiologicamente un livello liquido mobile, che arriva sino al 7° spazio intercostale. Una puntura esplorativa dà esito a liquido citrino inodoro; ma il 29 essendosi aggravate le condizioni del malato si decide di evacuare il liquido che si dimostra nettamente purulento e fetido, però in piccola quantità. Muore la sera.

Caso XVIII. — P. M., a. 32, casalinga; già nel 1930 fu sotto la nostra osservazione, ambulantemente, per catarro bronchiale; in tale epoca un esame radiologico del torace dimostrava una velatura diffusa del parenchima polmonare, noduli calcificati agli ili. È rimasta sempre astenica, anoressica. Il 27-I-1932 è colta da dolore puntorio continuo alla base destra, febbre modica 37°,5-38°, tosse con scarso escreato mucopurulento. Il 30-I entra in ospedale, in condizioni generali alquanto scadute, temperatura tra 38°,5-39°, espettorato abbondante con strie ematiche, fetido. Alla regione parailare destra ipofonesi e respiro aspro con rantoli a piccole bolle. All'esame radiologico, in corrispondenza dell'ilo destro zona di infiltrazione della grandezza di una mela, nel cui centro si rileva un livello con immagine idroaerea; base destra velata, diaframma immobile (v. fig. 5). Riesce facilmente la istituzione di un pneumotorace terapeutico destro (13-2). Cade la febbre e l'escreato diminuisce lentamente; il fetore si presenta saltuariamente. Dopo 12 rifornimenti (a pressione negativa) il collasso del polmone destro è abbastanza spinto, rimane però sempre radiologicamente un'immagine idroaerea delle dimensione di una mela, con alone reattivo quasi omogeneo alla regione parailare destra. Mantenendosi a pressioni sempre negative, si continua il pneumotorace per altri due mesi. L'escreato è ridotto a pochi cc., mai fetido. Esce l'11-VI presentando subottusità alla regione parailare destra, ove si ascolta respiro soffiante e radiologicamente, appare sempre la immagine idroaerea (vedi fig. 6). Vengono eseguiti due rifornimenti ambulantemente poi il 6-VII rientra per notevole emoptoe; ha discreto escreato mucopurulento non fetido e si praticano altri due rifornimenti, persistendo sempre gli stessi dati clinici e radiologici. Convinti che al processo gangrenoso abbiano residuato in regione parailare delle escavazioni da cui derivano escreato e emoptoe si propone alla p. un intervento chirurgico (frenicoexeresi cui sarebbe poi seguita toracoplastica); ma la p. sentendosi migliorata chiede differire l'intervento per ragioni famigliari ed esce il 24-VII. Ma il 13-VIII rientra perchè da alcuni giorni è febbrile (38°-39°), ha escreato rugginoso nettamente fetido. Presenta ottusità di tutto il lobo inferiore con soffio intenso. L'esame radiologico dimostra una opacità quasi cardiaca della metà inferiore dell'emitorace destro; al limite superiore di tale opacità escavazione quanto un uovo. Accennando le condizioni locali ad aggravarsi si passa in chirurgia proponendo una toracoplastica. Viene eseguito il primo tempo, ma al terzo giorno dall'intervento la paziene decede con segni di collasso.

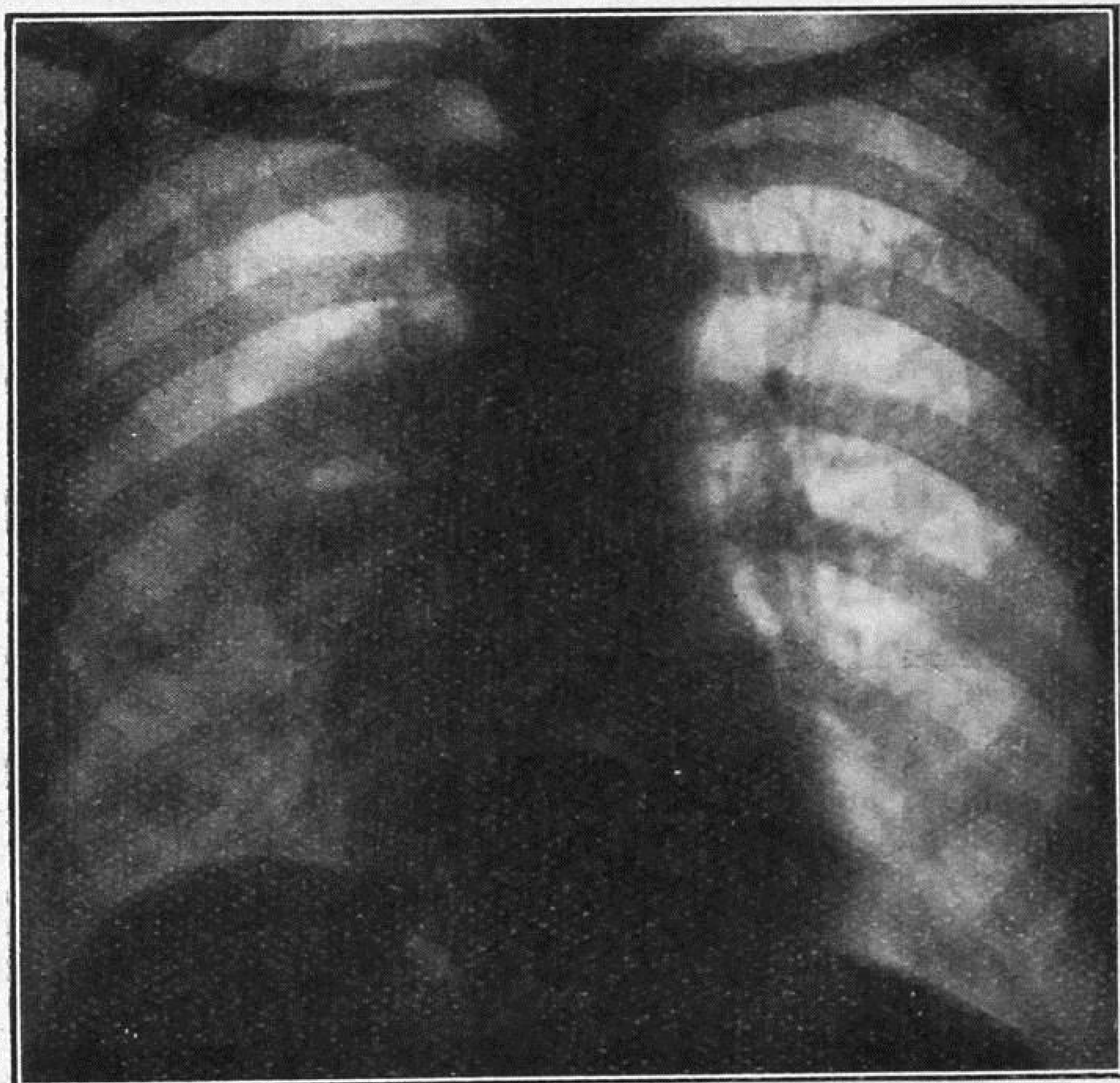


Fig. 5.

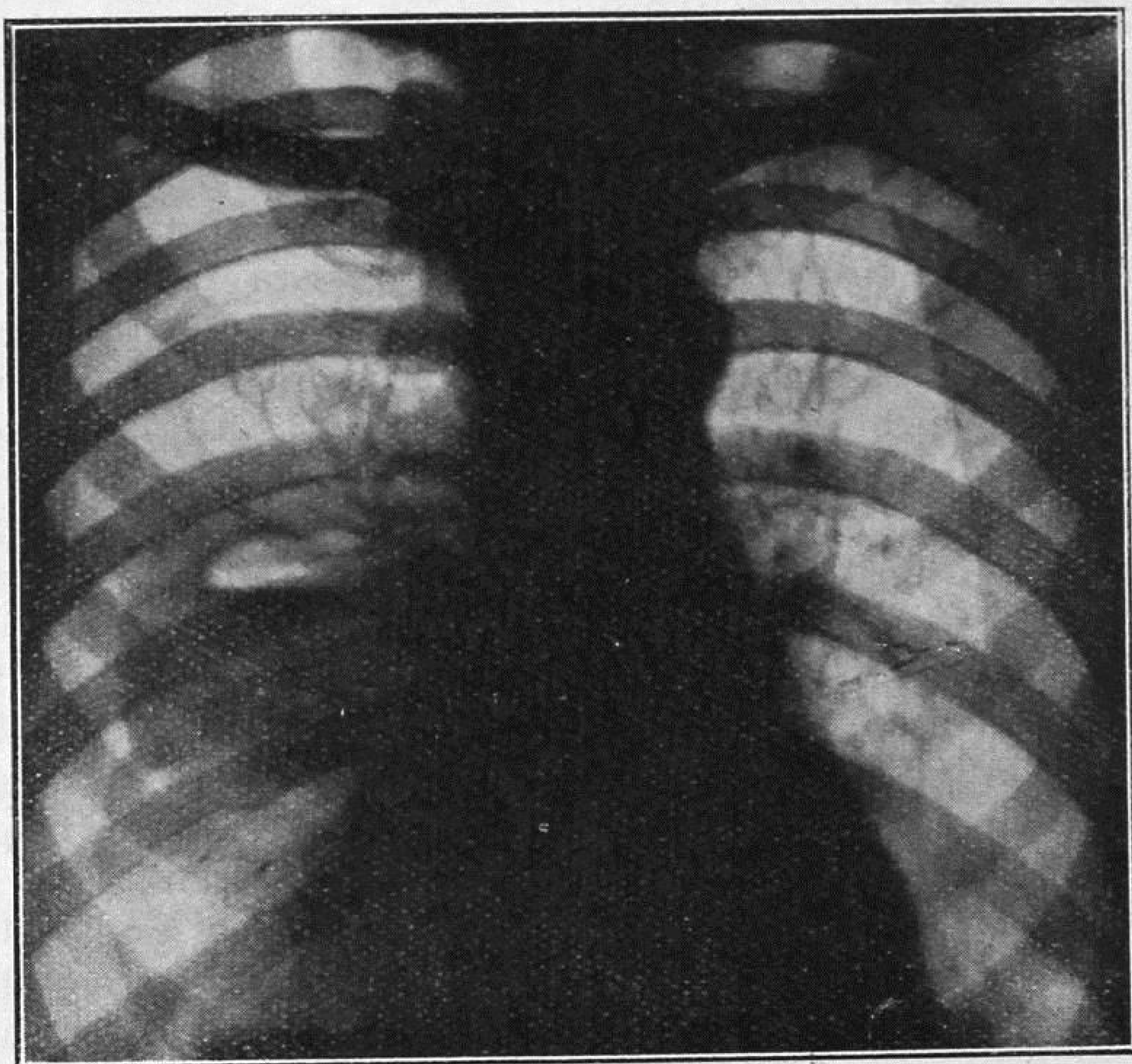


Fig. 6.

Autopsia: il polmone D. aderisce tenacemente posteromedialmente in corrispondenza alla doccia vertebrale. Il lobo inferiore è in epatizzazione rossa con friabilità progressivamente crescente andando verso la doccia, dove si dirada in una serie di cavità come noci e meno ripiene di liquame sanguinolento; altra serie di escavazioni di dimensioni varie risiedono in vicinanza all'ilo. Il polmone sinistro presenta alla base qualche piccolo focolaio necrotico purulento miliarico, che affiora alla pleura smerigliata di fibrina; lobo superiore indenne, congesto. Per il reperto istologico vedi p. 2° Oss. 4°.

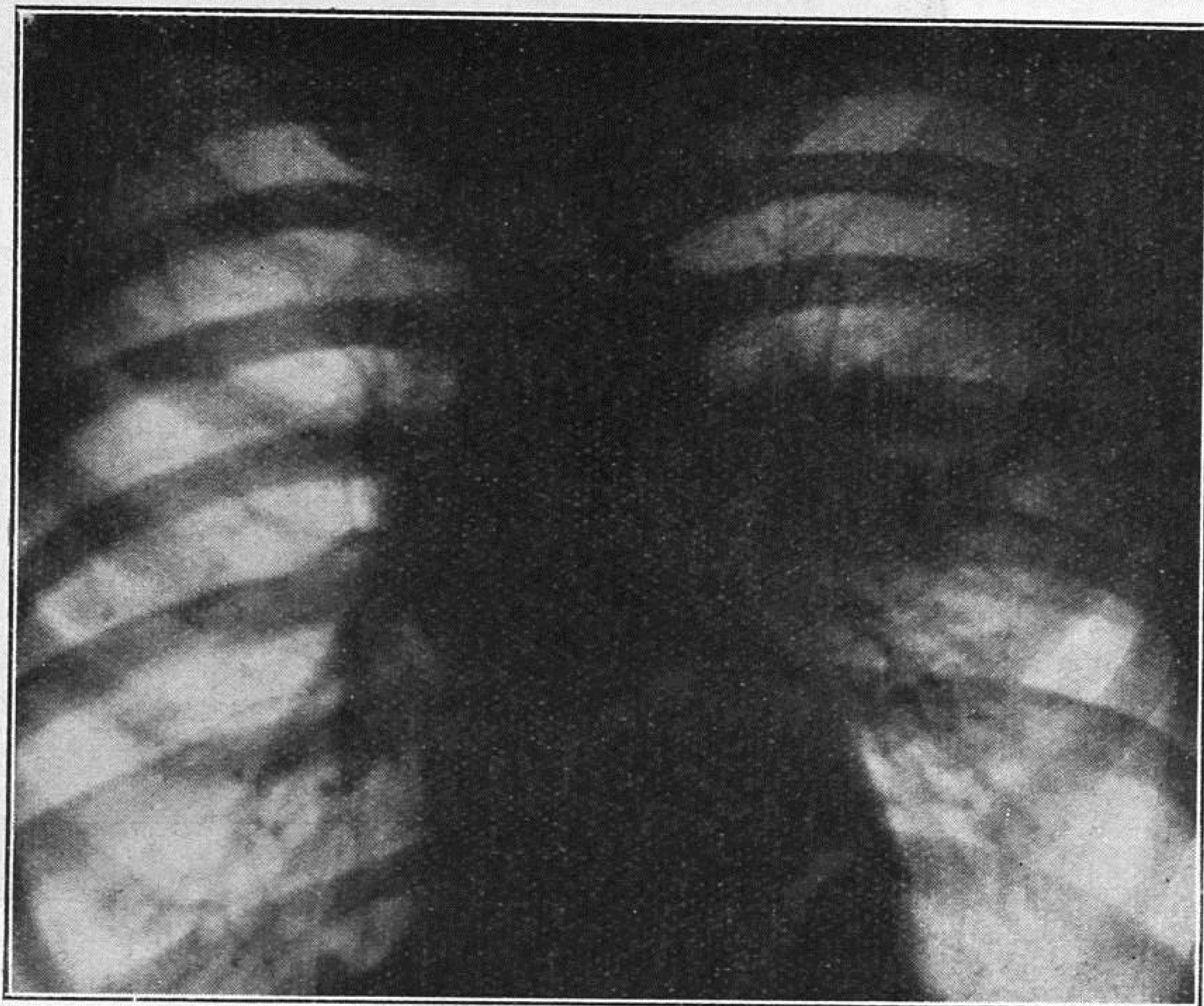


Fig. 7.

Caso XIX. — P. G., anni 51, calzolaio; è spesso tossicoloso. Da un mese febbre modica, tosse insistente con escreato abbondante, da alcuni giorni fetido. Entra il 2-IV-1932. All'emitorace sinistro suono smorzato alle fosse sopra-sottospinosa con murmure scarso ed aspro. Espettorato intorno ai 100 cc.; punte febbrili a 38°; radiologicamente a livello del corpo dell'ilo S. zona di addensamento a contorni sfumati nei cui centro esistono segni di escavazione (vedi fig. 7). Il 14-IV si istituisce pneumotorace sinistro che viene rifornito tre volte; caduta della febbre e riduzione dell'escreato, che perde gradatamente il suo fetore. Lo stato generale migliora rapidamente e il 17-V il p. viene inviato al convalescenziario. Rientra il 15 agosto perchè ha escreato abbondante mucopurulento qualche volta di sapore disgustoso. L'esame radiologico, previa immissione di lipiodol dimostra serie di bronchiectasie del polmone sinistro (regione parailare e base) ed una zona di addensamento parenchimatoso lateralmente al corpo dell'ilo (vedi figg. 8 e 9; prima e dopo immissione lipiodol). Si propone frenicoexeresi, eseguita senza inconvenienti nella terza divisione chirurgica, quindi il paz. ripassa nel nostro reparto; l'escreato progressivamente scompare, lo stato generale migliora e il paz. viene rinviato a Pellestrina. Attualmente gode ottima salute, ha pochissimo escreato: alla base S. suono alto, murmure alquanto aspro, radiologicamente emidiaframma S. rialzato ed immobile; qualche stria opaca partente dall'ilo (vedi fig. 10).

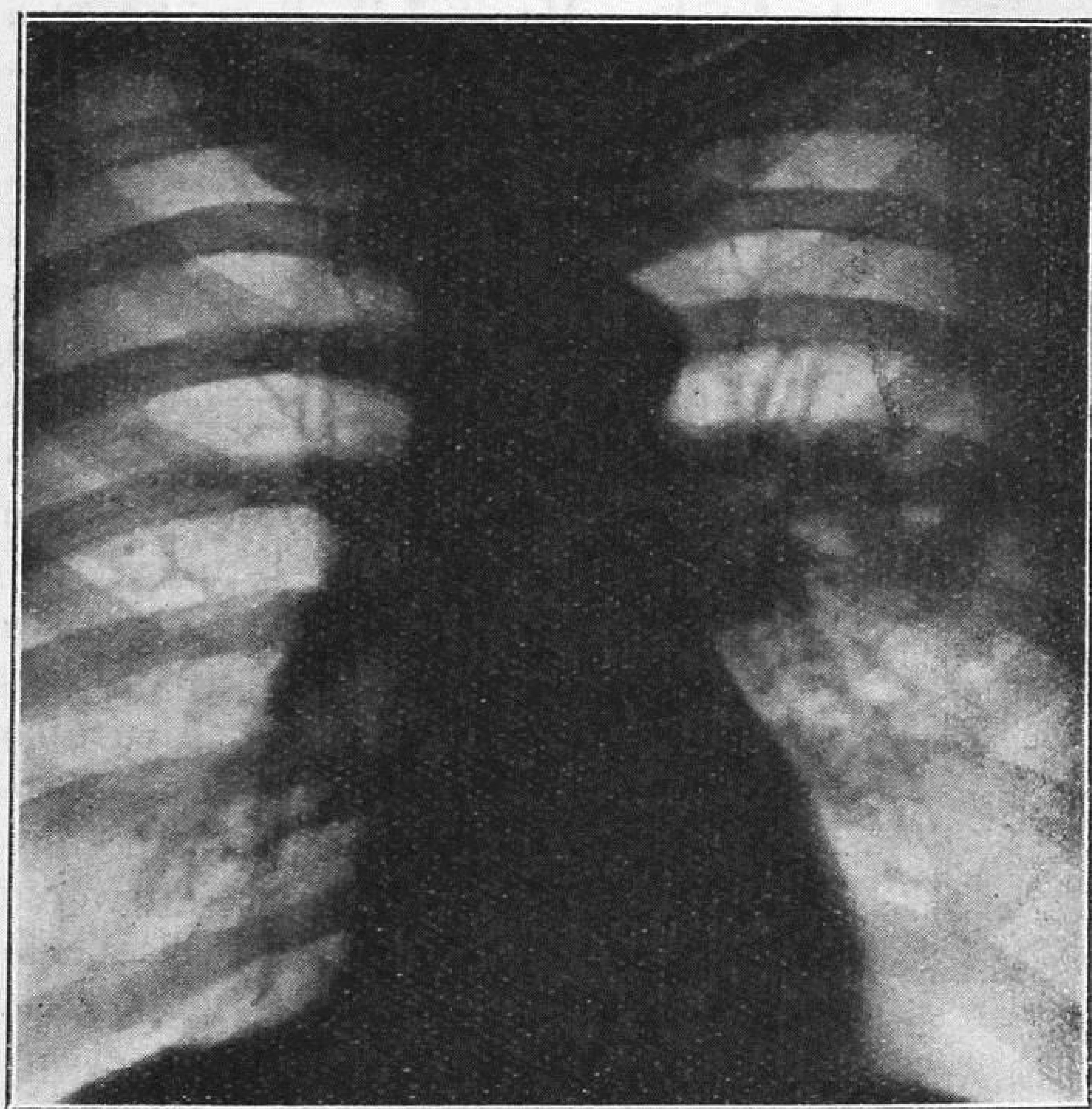


Fig. 8.

Caso XX. — C. G., a. 46, scaricatore del porto. Mangiatore e bevitore sregolato. Soffrì tifo a 15 anni. Al primo agosto 1932 comparve febbre elevata che si accompagnò

a tosse, escreato abbondante, astenia profonda. Non sa precisare da quando l'escreato abbia assunto cattivo odore. Entra in reparto il 24-VIII-1932. Presenta febbre tra 38°-39° escreato abbondante (300-700 cc. p. d.) mucopurulento, brunastro, fetido; all'emitorace

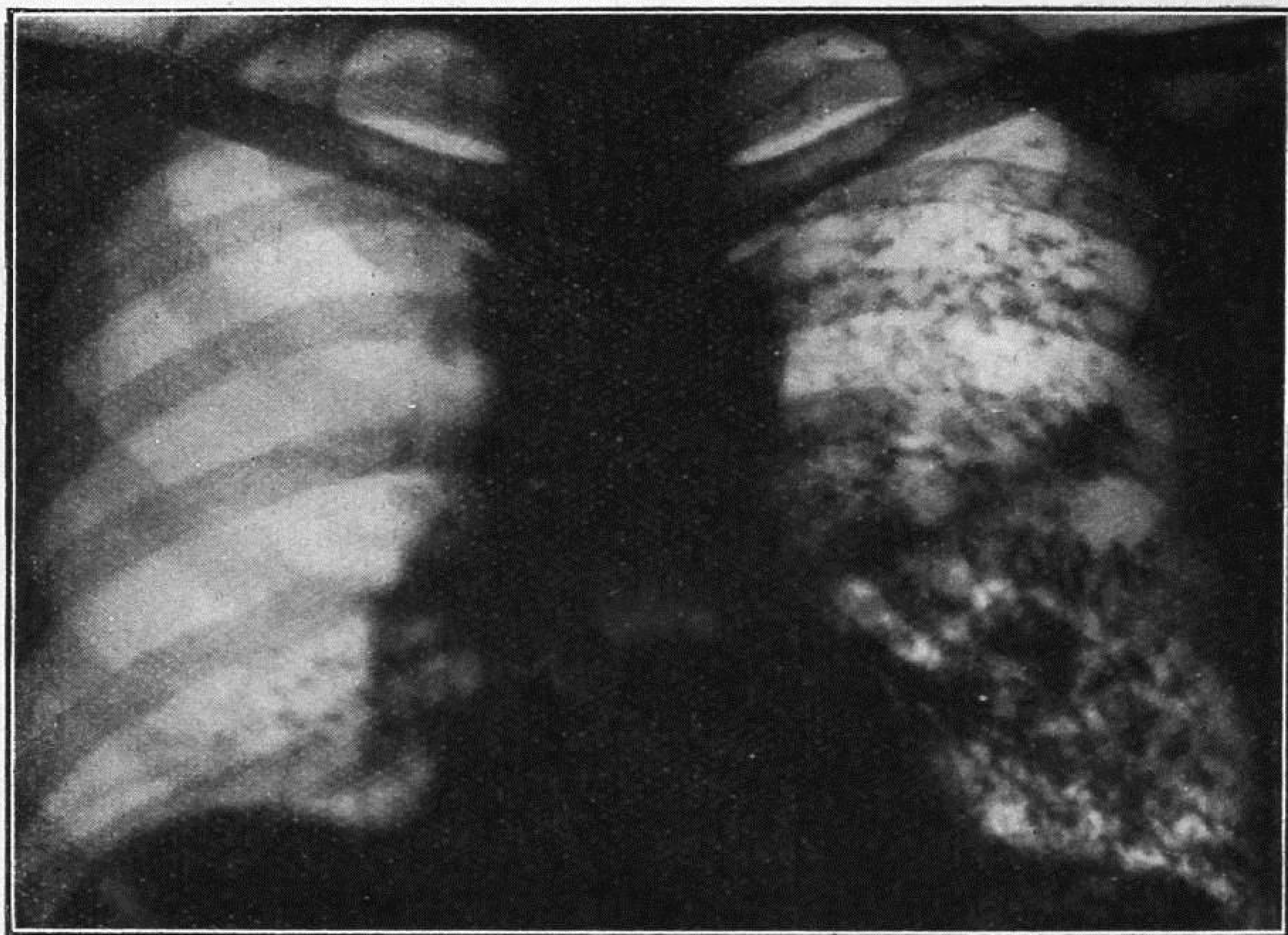


Fig. 9.

destro, in corrispondenza alla fossa sottospinosa, esiste una zona di subottusità con respiro soffiante e rantoli fini. Radiologicamente opacità non omogenea, a zone, specie al lobo superiore e regione ilare destra. Il 29-VIII si istituisce penumotorace destro che viene facilmente rifornito. Il movimento febbrile diminuisce, l'escreato è invece sempre abbondante fetido. Ma il 7-IX il p. ha una ripresa febbrile con aumento dell'escreato; nei giorni successivi appare dispnoico, puntura ripetuta alla base destra non dà esito a liquido di cui mancano del resto i segni clinici. Il 13 una esplorazione manometrica dimostra nel cavo pleurico gas sotto forte pressione (8-9) e il giorno successivo 15 dimostrando l'esame radiologico una falda liquida mobile una nuova puntura esplorativa sulla ascellare media dà esito a pus fetido. Si passa in divisione chirurgica ove viene praticata toracotomia. Muore il 16-IX-1932. All'autopsia il polmone destro colassato e schiacciato verso la doccia costovertebrale è ricoperto da una cotenna pleurica fibrinosa e al taglio mostra una vasta caverna interessante il lobo superiore e in piccola parte anche il medio; alla base è consistente, congesto. Il polmone sinistro è aumentato di volume per enfisema vicariante; sul taglio la base si presenta edematosa.

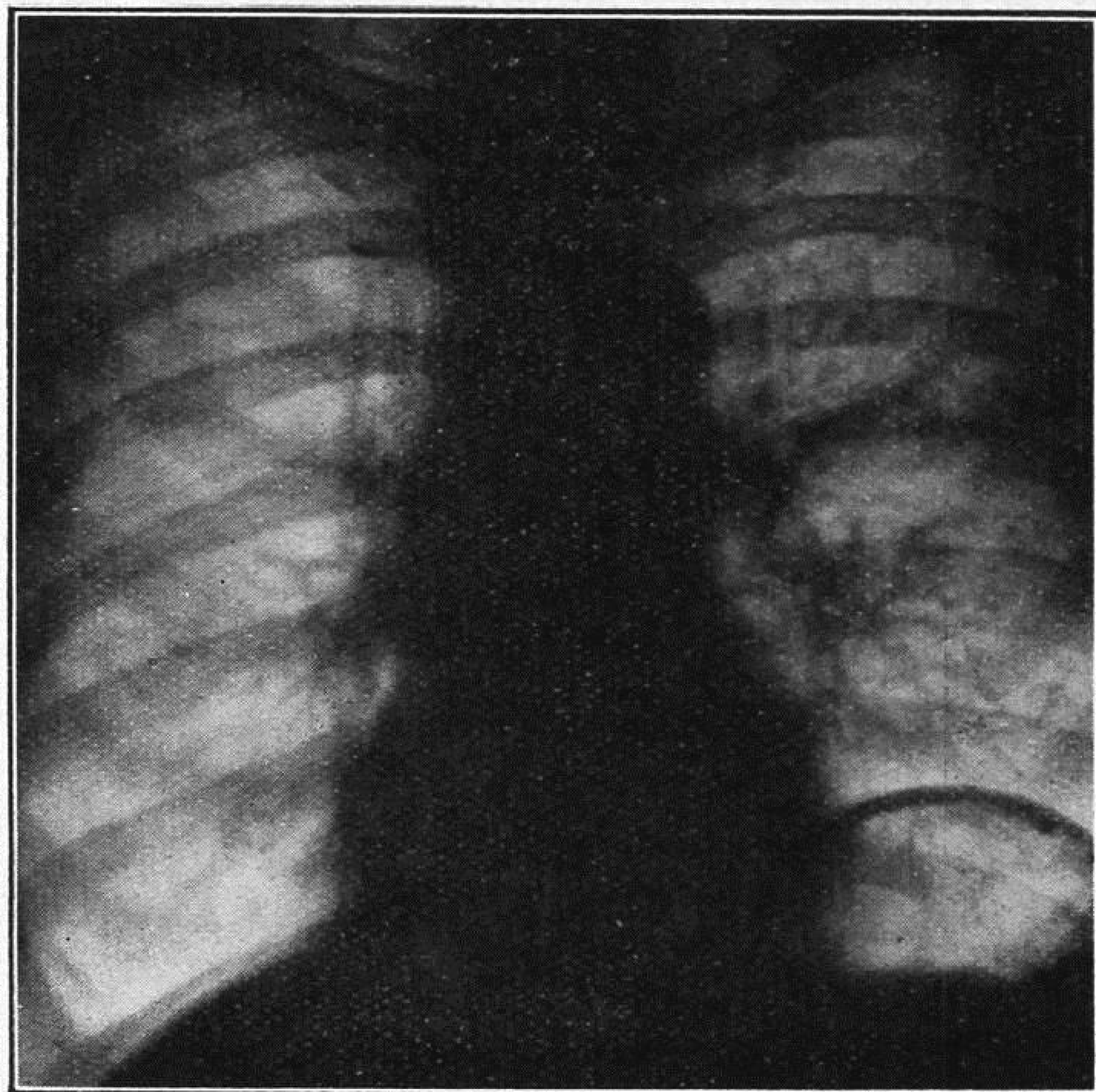


Fig 10.

Caso XXI. — B. E., a. 35, tipografo. Viene ricoverato d'urgenza il 21-X-1932 per violenta ematemesi insorta improvvisamente dopo qualche giorno di vaghi dolori gastrici. L'ematemesi si arresta dopo tre giorni, durante i quali erano state applicate cure varie,

tra cui due trasfusioni dirette di sangue di mezzo litro ciascuna. Dopo alcuni giorni di dieta lattea stretta, si passa ad una alimentazione leggera; nessun disturbo gastrico; il p. profondamente anemizzato accenna a riprendersi. Il 5-XI mentre si esamina il malato questi ha un colpo di tosse e subito dopo si avverte intenso odore fetido, che però più non si riesce ad avvertire. Il 7 inizia movimento febbrile abbastanza cospicuo; l'esame dell'apparato respiratorio non fa rilevare focolai infiammatori; vi è modico espettorato sieroso con zaffi purulenti, non fetido e il cui esame è negativo per il B. K. Si fa un vaccino broncopolmonare senza risultato sull'andamento della temperatura. Il 13-XI si apprezza ancora fetore dell'escreato ed un esame radiologico eseguito nel contempo disvela nell'angolo sternoclaveare D. un'ombra subopaca che si diffonde alla regione apicale; alla regione ilare zona di addensamento. La febbre ad andamento intermittente con cuspidi a 39°-40° abbatte notevolmente il p.; le cui condizioni di sanguificazione tendono a decadere di nuovo; l'escreato raggiunge i 100 cc. al dì ed è sempre fetido. Esclusa per le condizioni del malato una terapia chirurgica, si istituisce pneumotorace destro il 5-XII. La febbre tende a diminuire, mentre l'escreato permane abbondante. Si associa terapia emetinica prima, neosalvarsanica poi, ma senza che si accentui il miglioramento che pareva di scorgere all'inizio della terapia pneumotoracica. Una radiografia praticata il 7 gennaio 1933 mostra una bolla pneumotoracica alla base destra, mentre il lobo superiore non appare compresso e presenta sempre una zona di opacamento alla regione sottoclaveare. Piccola quantità di liquido nel seno c. d. destro. Si sospendono i rifornimenti; ma il liquido aumenta e una puntura evacuativa dà esito a 200 cc. di liquido citrino. Il p. ne ha scarso giovamento e permangono segni di spostamento del mediastino. La febbre aumenta, le condizioni generali si aggravano; ripetute punture esplorative non danno esito a pus, che pure clinicamente ammettiamo esistere. Date le condizioni del malato non si stima possibile un intervento (toracotomia) e il p. muore il 13-I-1933. Autopsia: nel cavo pleurico destro circa un litro di pus fetido. Polmone parzialmente collassato e sospinto medialmente e in dietro; pleura ispessita e grigiastra con vasta aderenza al lobo superiore con la pleura parietale. Sulla sezione di taglio nel lobo superiore escavazione come un ovo situata in vicinanza alla detta aderenza, con altre piccole cavità come piselli all'intorno e con essa comunicanti. Polmone S. in pleure asciutte con segni di congestione diffusa. Per il reperto istologico v. parte 2ª, osservazione 5ª.

Sono stati dunque sottoposti al trattamento pneumotoracico 21 casi di gangrena polmonare, scelti tra i 49 di tale forma morbosa accolti in un quadriennio nella nostra divisione, cioè circa il 43 %. I risultati ottenuti sono vari, a secondo che si consideri il 1° gruppo di 5 casi, resi noti nella prima pubblicazione, e che qui appaiono in riassunto in testa alla casistica, e il 2° gruppo ora in particolare illustrato, di 16 casi. Infatti si ebbero rispettivamente 3 guarigioni contro due insuccessi e 7 guarigioni (di cui una temporanea) contro 9 insuccessi, il che corrisponde al 60 % e al 37 % di guarigioni e complessivamente al 48 % circa di guarigioni.

Degli undici insuccessi uno fu passato al chirurgo per impossibilità a proseguire il pneumotorace e otto morirono per piopneumotorace secondario. La percentuale delle guarigioni resta sempre elevata, se si considera che fra i 19 casi di gangrena polmonare curati nel biennio 1931-32 senza pneumotorace si ebbero due guarigioni, cioè il 10 % circa. Anche non tenendo conto dei 12 tra i 19 casi citati, che furono degenti in divisione per meno di una settimana, la percentuale salirebbe solo al 28 %.

L'età dei pazienti trattati con il pneumotorace variò dai 32 ai 51 anni, in un caso raggiunse i 67 (caso 2°, guarito); non sono apparsi rapporti tra l'età e il risultato del trattamento.

Molto vario fu il momento, dall'inizio della malattia, in cui fu istituito il pneumotorace; nella tabella che segue ho riunito in gruppi (sotto tale

punto di vista) i vari casi, elencando il rispettivo numero di guarigioni e di morti.

Il processo gangr. datava da	N. casi trattati	Guariti	Morti
15 giorni	8	2	6
25 »	1	1	—
1 mese	4	3	1
1 ½ mesi	5	4	1
2 »	2	—	2
4 »	1	—	1

Da questa tabella appare come il maggior numero di guariti si ebbe fra i casi in cui il pneumotorace fu applicato dal 25° al 45° giorno di malattia, in parte naturalmente trascorsa fuori dell'ospedale, poichè noi abbiamo deciso il trattamento pneumotoracico sempre nei primi sette, otto giorni di osservazione, il tempo necessario cioè per formarci un concetto esatto del malato.

Varia è stata la durata del collasso: da uno a cinque mesi, con rifornimenti progressivamente più distanziati, secondo il potere assorbente della pleura; in genere più precoce fu l'inizio del trattamento, più breve fu la durata del collasso.

Interessante è ricercare l'esistenza di rapporti tra precedenti morbosi (in particolare a carico dell'apparato respiratorio) ed esito del pneumotorace. In 10 casi esistevano precedenti bronchiali e di essi 5 guarirono; in 2 avea preceduto pleurite dallo stesso lato del processo gangrenoso e in entrambi il pneumotorace fu inefficace; in due casi il polmone interessato dalla gangrena era stato sede di lesioni specifiche tubercolari e in entrambi si ebbe la guarigione; in tre casi avea preceduto, in un periodo di tempo più o meno lontano, broncopolmonite grave, uno solo guarì; in un caso infine, terminato con la morte, si trattava di soggetto bevitore e fumatore. Nei due casi in cui precedette pleurite dallo stesso lato del focolaio gangrenoso (casi 3° e 13°) l'istituzione del pneumotorace fu possibile: l'insuccesso si ebbe in un caso per aderenze pleuriche neoformate che impedirono il mantenimento del collasso, nell'altro per comparsa di piopneumotorace.

Altro punto da indagare sono i rapporti tra esito del collasso e sede del processo gangrenoso; riunisco i dati relativi in questa tabella:

Sede focolaio principale	N. casi osservati	Guarigione	Insuccesso per: aderenze	complicazioni
Lobo sup. D.	7	2 (28 %)	1	4
Lobo inf. D.	7	4 (56 %)	0	3
Lobo sup. S.	4	3 (75 %)	1	0
Lobo inf. S.	3	2 (66 %)	0	1

Resta perciò confermato quanto dicevamo nella nostra prima nota, che cioè la localizzazione basilare non controindica di per sè il trattamento pneumotoracico. La comparsa di complicazioni (piopneumotorace) si presentò presso a poco con eguale frequenza, fosse la sede del processo tanto al lobo superiore quanto a quello inferiore.

* * *

Nella relazione al 22° Congresso francese di medicina sul trattamento medico-chirurgico degli ascessi del polmone si è messa in evidenza la frequenza

della guarigione spontanea, che si avrebbe nei due terzi degli ascessi semplici e in un quinto dei casi di ascesso gangrenoso. Ma questa affermazione non deve trattenerci dal mettere in opera, in attesa di giudicare della opportunità di un intervento chirurgico, tutte quelle cure mediche che per l'esperienza di anni si sono dimostrate talora capaci di troncare il processo distruttivo. Un posto preminente noi riteniamo debba avere il trattamento pneumotoracico.

In quale momento della malattia deve essere applicato il pneumotorace? Noi siamo sempre del parere che l'istituzione deve essere precoce. Solo così si evita lo stabilirsi di aderenze che, pur essendo all'inizio, secondo le nostre osservazioni, scarsamente sprovviste di connettivo e di vasi, quindi rimovibili spesso con il pneumotorace, rappresentano sempre un ostacolo e un pericolo. Si evita pure che lo stato tossico, che subito si manifesta in questi malati, porti alterazioni degenerative negli organi vitali (cuore sovratutto). Certo alcuni giorni di sorveglianza, mettendo il paz. nelle migliori condizioni con una adatta terapia di sostegno, permettono di istituire il pneumotorace quando si è fatta ben chiara la localizzazione del processo, e si è esaurita quella prima fiammata febbrile, che spesso si vede iniziare il processo gangrenoso polmonare. Con questo breve periodo di attesa verranno scartati automaticamente quei casi gravi in cui la forma decorre acutissima con caratteri setticemici, senza la formazione di un vero focolaio circoscritto, o in cui le condizioni del malato sono ormai tali (per la durata del processo gangrenoso) da rendere inutile ogni terapia. Anche i dati statistici forniti dalla tabella a pag. 22 confortano le nostre vedute: il numero massimo dei guariti si ebbe nel gruppo di casi in cui il pneumotorace fu iniziato tra il 15° e il 75° giorno di malattia.

Sarò molto breve nel trattare dei rapporti tra sede del focolaio gangrenoso e indicazione alla terapia pneumotoracica: eguale beneficio potranno trarre dal collasso sia i processi del lobo superiore come quelli del lobo inferiore, mentre esistono controindicazioni eguali per entrambe le localizzazioni (condizioni del p., superficialità del focolaio). La tabella a pag. 22 dimostra che i risultati non furono meno favorevoli quando era colpito il lobo inferiore in confronto al lobo superiore, e che le complicazioni si presentarono pure con eguale frequenza. Ciò è di convalida alla nostra convinzione.

Ho già esposto nella mia prima nota, le varie tecniche proposte ed adottate dai vari Autori nel trattamento pneumotoracico della gangrena polmonare, e le critiche che ad alcune di esse si possono fare. Noi restiamo convinti assertori del metodo delle piccole insufflazioni di gas, dapprima quotidiane, poi distanziate da intervalli progressivamente maggiori (in rapporto al graduale minore assorbimento di gas da parte della pleura) in guisa da mantenere nel cavo pleurico una pressione intorno allo zero, pur facendo aumentare lentamente di volume la bolla d'aria pneumotoracica.

Con tale metodo si evita di bloccare la via di eliminazione del materiale purulento del focolaio gangrenoso e si riesce ad aver ragione spesso di aderenze pleuriche, di formazione più o meno recente, che ostacolavano il collasso. In due casi abbiamo invece assistito al progressivo estendersi delle aderenze sì da essere reso praticamente impossibile l'ulteriore rifornimento (casi III e VII). Anche in questa nuova serie di osservazioni abbiamo avuto la guarigione senza che si fosse stabilito un collasso completo del polmone:

evidentemente non è solo questo fattore che entra in gioco per determinare la evoluzione favorevole del processo.

Abbiamo sorvegliato radiologicamente l'andamento del pneumotorace anche per sorprendere l'eventuale comparsa di un versamento pleurico che per lo più indica compressione eccessiva del polmone e che noi, al contrario di altri, riteniamo pericoloso per due ragioni: possibile infezione, possibile ulteriore aumento con disturbi importanti della meccanica respiratoria.

Non abbiamo mai avuto sinora l'occasione di istituire un pneumotorace bilaterale: ricordo l'osservazione di Bonomo che ottenne la guarigione applicando il pneumotorace in un processo distruttivo successivamente bilaterale.

Si parla della possibilità di applicare l'operazione di Jacobeus per sopprimere aderenze che impediscono il collasso del polmone, e quindi la compressione di escavazioni gangrenose; noi non ne abbiamo mai riconosciuta l'opportunità e non mi consta sia mai stata sinora applicata da altri nel corso di trattamento pneumotoracico della gangrena polmonare. Probabilmente in ciò ha parte la diversità di evoluzione del processo gangrenoso da quello tubercolare, nel quale pure, secondo Donady e Meyer, l'opportunità di tale intervento resta piuttosto rara in rapporto al numero dei pneumotoraci terapeutici e trova la sua indicazione particolare quando si debba sezionare una briglia cilindrica che tiene beante una caverna sede di processo tubercolare attivo.

Nel caso della gangrena polmonare, se il processo è recente, una resezione di aderenze sarebbe estremamente pericolosa per la grande friabilità del tessuto polmonare, se invece si tratta di una escavazione di vecchia data probabilmente il distacco dell'aderenza sarebbe poca cosa, e lo stato di fibrosi della parete impedirebbe egualmente il collasso. Quindi più opportuno, ed eventualmente di più probabile giovamento, deve ritenersi l'intervento chirurgico sotto forma di una toracoplastica.

Nei nostri pazienti pneumotoracizzati abbiamo praticato la usuale terapia eccitante del cuore (iniezioni di canfora, stricnina, licitina) e modificatrice della secrezione bronchiale (iposolfito di sodio, benzoato di sodio, mugolio). Abbiamo avuto gran cura di calmare la tosse emetizzante: si prevengono così molti pericoli e si dà al malato qualche ora di riposo benefico; non abbiamo mai visto inconvenienti sia per tossicità, sia per assuefazione.

Non abbiamo alzato molto presto i malati, preferendo farlo solo a riduzione stabilizzata dell'escreato; abbiamo fatto praticare però, quando era scomparsa la febbre e quando vi erano le condizioni metereologiche opportune, una sorvegliata aeroterapia.

A guarigione avvenuta e consolidata abbiamo inviato i pazienti per alcuni giorni (1 mese circa) nell'ospedale convalescenziario di Pellestrina, collocato in posizione favorevole in vicinanza del mare: buonissimi risultati sono stati ottenuti.

Come ho già detto, i guariti sono seguiti a lungo, anche per anni, con visite periodiche a cui essi si presentano spontaneamente.

Come abbiamo ricordato più sopra in 8 casi si ebbe la morte per comparsa di piopneumotorace, cioè in 3/4 dei casi in cui si ebbe insuccesso.

Come si è prodotta tale evenienza? Anzitutto mai, nonostante le indagini, più minuziose, abbiamo potuto constatare degli strappi della pleura,

sia in vicinanza a cavità che in corrispondenza ad aderenze, evenienza che può sempre avverarsi sotto un brusco accesso di tosse. Bisogna quindi pensare che l'infezione del cavo pleurico si sia prodotta per propagazione alla pleura del processo gangrenoso; con tale meccanismo anche De Martino spiega l'origine del piopneumotorace nei suoi due casi più sopra ricordati. L'esame istologico dei tratti di polmone che separavano il cavo pleurico dai focolai gangrenosi, ci ha infatti dimostrato (v. parte istologica) che lo spesso strato di connettivo, che in ogni caso pareva ergersi barriera al progredire del processo distruttivo, era spesso attraversato da vasi linfatici zaffati di elementi nucleati, vie certe di propagazione dei germi della gangrena (fig. 3). Si potrà osservare che da tutti si ammette come buona norma nella scelta dei casi di gangrena da trattare con il pneumotorace l'assicurarsi della sede profonda dei focolai gangrenosi. Noi abbiamo avuto sempre presente questo principio, non però facilmente attuabile; ma bisogna tener conto anche dell'eventualità, che solo tardivamente il focolaio gangrenoso si superficializzi per il progredire del processo infiammatorio (la presenza di abbondante connettivo fa pensare che precedentemente tale zona di polmone era in grado di reagire). In tale caso dobbiamo ritenere che l'empiema dipende non da un errore di tecnica o di valutazione clinica, ma da una mancata o insufficiente azione curativa del pneumotorace.

Una controprova di ciò si ha analizzando l'andamento clinico di quei casi in cui dopo 20-40 giorni di trattamento si ebbe comparsa di versamento fetido; in questi non si ottenne mai un completo, permanente sfebbramento, una progressiva diminuzione dell'escreato, una evidente ripresa dello stato generale, quale invece si vede prodursi, con una certa rapidità, in quei casi in cui si avrà la auspicata guarigione.

Queste ulteriori osservazioni cliniche confermano dunque il concetto, espresso da altri autori (Jacobeus) e da noi pure riconosciuto esatto (vedi 1ª nota), che se il pneumotorace nella gangrena ha da essere efficace, ciò si manifesta molto precocemente e quindi non si deve attendere a lungo per proporre (nell'insuccesso del pneumotorace) l'intervento del chirurgo. Nei nostri casi non guariti allora abbiamo atteso troppo? Non lo credo, d'altro canto l'esito dell'intervento, date le condizioni del malato, era molto dubbio, sì da lasciar perplessi sull'opportunità o meno di consigliarlo.

A dimostrazione della difficoltà di riconoscere l'indicazione assoluta ad un intervento chirurgico cito il caso 14° in cui il pneumotorace fu tentato solo perchè il p. rifiutava l'operazione che stimavamo necessaria per aver ragione di un focolaio gangrenoso localizzato al lobo inferiore d. già sede, l'anno prima, di un vasto focolaio broncopneumonico e che quindi ritenevamo aderente alla parete. In questo caso potemmo invece costituire una bolla avvolgente tutto il polmone e conseguire la guarigione clinica, tuttora persistente.

Ho parlato sino ad ora di guarigione clinica, ed infatti tale solo può essere, se consideriamo il carattere distruttivo del processo gangrenoso; non è possibile si abbia una *restitutio ad integrum*, ma dovrà residuare un tessuto connettivo più o meno abbondante. Nei nostri casi dopo riassorbimento del pneumotorace l'esame clinico e radiologico ha dimostrato scarsissimi reliquati del focolaio gangrenoso; una diminuzione della sonorità, del murmure, una modica ipoluminosità ai raggi X, quasi mai il persistere dell'immagine

cavitaria. È questo un fatto da ricercare con grande cura, in quanto (come dicevamo nella prima nota) l'elisione della cavità gangrenosa deve ritenersi di grande importanza, essendo nota la facilità con cui delle cavità polmonari di vecchia data o delle bronchiectasie divengono sede di processi gangrenosi.

Riesce a proposito esporre a questo punto la nostra linea di condotta allorchè abbiamo dati per ritenere che persista la escavazione gangrenosa o si sieno costituite, per opera del tessuto di cicatrice, delle bronchiectasie di una certa ampiezza; mi rifarò perciò a qualcuno dei nostri casi clinici. Nella osservazione 18ª l'esame radiologico unito ai dati subbiettivi (presenza di ripetute emoptoe) faceva ammettere la persistenza della cavità gangrenosa, e perciò quando la paziente rientrò in ospedale per emoptoe, convinti che il pneumotorace che si manteneva già da 5 mesi non sarebbe stato capace di modificare ulteriormente le condizioni locali (ed infatti l'es. istologico dimostrò che le escavazioni avean sede in tessuto fibroso denso), proponemmo alla paziente l'intervento chirurgico (frenicoexeresi quindi toracoplastica); essa pur accettando, chiese di uscire per alcuni giorni; come ho già ricordato rientrava dopo un mese per riaccensione del processo gangrenoso e moriva al terzo giorno dall'intervento, praticato in condizioni non più buone come un mese prima.

Più fortunato è stato il caso 19° in cui essendo ricomparso abbondante escreato non fetido, si praticò una radiografia dopo iniezione endotracheale di lipiodol, la quale dimostrò una serie di bronchiectasie nel lobo inferiore. Fu passato al chirurgo per frenicoexeresi, che fu sufficiente per far scomparire l'escreato; nella zona malata sono comparse all'esame radiografico delle strie di addensamento che rappresentano probabilmente un tessuto di cicatrice formatosi in corrispondenza alle bronchiectasie (vedi figg. 8, 9, 10).

Avvenuta la guarigione del processo gangrenoso anche con il minimo di reliquati, il soggetto deve essere tenuto sotto osservazione con visite periodiche, chè si tratta di individui il cui apparato respiratorio, anche quando la ripresa dello stato generale è stata ottima, permane in condizioni di minorata resistenza (una ragione di ciò si deve probabilmente ricercare nelle importanti alterazioni della trama elastica che ho potuto riconoscere in entrambi i polmoni nei casi studiati istologicamente). Tutti infatti i nostri guariti hanno presentato nel prosieguo degli anni facilità ad un po' di catarro bronchiale, specie nella stagione invernale, e segni di modico enfisema. In due casi poi si ebbe la comparsa di un focolaio tubercolare; in uno (caso VI) nello stesso polmone dopo due anni, nell'altro (caso II) nel polmone opposto circa un mese dopo l'interruzione del pneumotorace. Bisogna notare che in entrambi i casi vi erano elementi per ammettere una preesistente infezione tubercolare latente.

Va ricordato infine il caso X in cui essendo il paziente, dopo due anni, rientrato in divisione per un fatto enterocolitico acuto che lo abbattè notevolmente, vedemmo iniziarsi e decorrere rapidamente, portando il malato all'esito letale, un processo di gangrena polmonare diffusa a tutto il lobo inferiore sinistro, lo stesso cioè che era stato colpito la prima volta. Particolare importante: l'esame clinico e radiologico praticato all'ingresso in ospedale non avean svelato alcuna lesione importante in tale sede. E questo caso infine è importante per il reperto autopsico di un nodo sarcomatoso iniziato dal bronco principale e che avea già dato metastasi nelle ghiandole ilari. Nu-

merose osservazioni abbiamo potuto fare in questi ultimi anni di forme tumorali polmonari insorte su terreno di infiammazione cronica (v. la interessante osservazione pubblicata da Dusso).

La ricomparsa di un focolaio gangrenoso in un polmone che ne fu già ammalato è una eventualità non rara e che può presentarsi anche a lunga scadenza di tempo. Ho inteso F. Bezançon dichiararsi ancora in apprensione per la sorte di un medico, che cinque anni prima avea presentato un focolaio di gangrena polmonare, evoluto bene. Persistenza di germi nel polmone, capaci di riattivarsi ad un dato momento o persistenza di condizioni locali atte a favorire un nuovo attecchimento degli stessi germi? È un problema che attende ancora una soluzione; forse entrambi i fattori entrano in gioco.

Quale è il meccanismo d'azione del pneumotorace terapeutico nella gangrena polmonare, con le caratteristiche sue particolari di compressione breve e per lo più incompleta? Difficile è la risposta. I dati forniti dallo studio istologico dei casi venuti a morte sono, come già dissi, parzialmente utilizzabili dato il variare delle condizioni in cui il pneumotorace fu istituito. Ma un fatto mi pare possa essere messo in risalto, che cioè esso influenza non tanto la neoformazione connettivale (abbondante anche quando il processo gangrenoso a decorso prolungato non è trattato con il pneumotorace) quanto la localizzazione di questa alle zone circostanti ai focolai morbosi. Ciò credo avvenga non tanto per una azione locale del pneumotorace, quanto per l'ostacolo che esso oppone, con la compressione della parte di polmone sano, al diffondersi dei veleni cirrogeni liberati dal focolaio gangrenoso. È certo però che il pneumotorace ha anche una azione eccitante i processi di connettivazione, come hanno dimostrato particolari osservazioni cliniche e ricerche sperimentali; ad ogni modo data la breve durata del collasso tale azione deve essere molto scarsa.

Si parla di una azione farmacologica del pneumotorace; Cantani ammette che l'azoto abbia una azione sedativa sui centri del respiro e possa determinare, impregnando il polmone insieme ad acido carbonico, un terreno sfavorevole allo sviluppo dei batteri in genere (esperimenti di Frankland). Per convalidare tale affermazione occorrerebbe istituire delle ricerche con i germi della gangrena polmonare, cosa ben difficile data la estrema varietà della flora dei focolai gangrenosi e la difficoltà di procurarsi i germi dalla cavità gangrenosa, essendo infido per ragioni ovvie l'esame dell'escreato e certamente pericolosa la puntura del polmone in corrispondenza alla zona malata, metodo utilizzato da qualche ricercatore. Faccio a questo punto una parentesi per ricordare che la ricerca delle spirochete nell'escreato, praticata costantemente nei nostri casi, fu raramente ed incostantemente positiva. Questa è l'esperienza anche della scuola di Bezançon, che pure ritrova costantemente nei focolai gangrenosi esaminati istologicamente le spirochete; ritengo la presenza o meno di spirochete nell'escreato non sia elemento per applicare o no un pneumotorace terapeutico.

Sempre nei riguardi dell'indicazione al trattamento pneumotoracico rispetto la flora patogena, deve essere ricordata ancora la osservazione fatta da Sorge e De Blasi della presenza di amoebe istolitiche nelle feci di circa l'80 % degli ammalati di gangrena polmonare da loro studiati a Catania. L'argomento è ancora allo studio, però già da ora gli autori lo inquadrano in questi limiti, che a noi sembrano giusti: 1) ammesso che, data una localizzazione

intestinale dell'endoameba istolitica, in un certo numero di casi il protozoo riesca a superare la barriera intestinale e a produrre una metastasi polmonare, le affezioni polmonari acute e croniche, così frequenti nell'anamnesi di tali malati, acquisterebbero il valore di cause predisponenti locali; 2) ammessa l'etiologia protozoaria in un certo numero di ascessi polmonari, bisogna riconoscere che riesce difficile individuarne successivamente l'etiologia, in rapporto al particolare terreno in cui si svolge il processo, in cui la presenza e l'intervento di una flora batterica e saprofitica è capace non solo di mascherare l'agente patogeno primario, ma addirittura di sostituirsi ad esso, portando avanti per proprio conto e secondo le proprie caratteristiche biologiche e patogeniche l'evoluzione della lesione anatomica originata dal protozoo.

Quindi l'eventuale presenza di amebe nelle feci non controindica l'applicazione del pneumotorace per curare un focolaio gangrenoso polmonare, anche di supposta origine amebica. Si potrà eventualmente associare ad esso una terapia emetinica in considerazione dei numerosi successi ottenuti dai ricordati Autori e da altri (Nubert e Branisdeanu, M. Etienne Bernard, Mattei, Russo), che però non prendevano in considerazione una particolare etiologia protozoaria. Ricorderò a tale riguardo che Izar e Gasparini non credono in una azione specifica dell'emetina quando il focolaio necrotico amebico si sia aperto, e si abbia avuta l'infezione della cavità da parte di una flora bacterica mista.

Nelle nostre mani la terapia emetinica, applicata anche insieme al pneumotorace, non ha dato risultati buoni.

Chiusa questa breve parentesi e riprendendo ad occuparci del meccanismo d'azione del pneumotorace, dobbiamo dire che per una azione farmacologica specifica verso i germi patogeni mancano elementi probativi diretti e saranno anche difficilmente dimostrabili, essendo così incompletamente identificabili i germi che agiscono in ogni singolo caso.

Abbiamo già ricordato che l'azione meccanica di compressione è, a volte, così incompleta che non può essere sufficiente di per sè a determinare la guarigione. Certo però essa ostacola la propagazione del processo gangrenoso al parenchima sino allora sano e diminuisce l'afflusso ad esso di veleni ad azione cirrogena, il che permette, a guarigione avvenuta, una migliore ripresa funzionale del tessuto polmonare non colpito direttamente dal processo necrotico.

Ma certamente l'azione del pneumotorace nella gangrena polmonare si impernia su qualche cosa che le ricerche istologiche non riescono a precisare e le ricerche ematologiche e serologiche incompletamente illustrano. È la reazione umorale che esso induce nell'organismo malato e attraverso la quale si intensifica la lotta contro i germi patogeni. La dimostrazione della intima risposta dell'organismo allo stimolo del pneumotorace pare a noi possa essere fornita dalla osservazione diretta del malato.

Cade la febbre, l'escreato si riduce gradatamente e perde il suo fetore, scompare l'aspetto settico, e si vede il malato risollevarsi su quel letto ove già giaceva estenuato dalla febbre e dalla tosse, e chiedere l'alimento che prima rifiutava. Migliora l'ematosi, i muscoli riprendono tono, l'adipe sottocutaneo si riforma e il malato rifiorisce in tutte le sue energie.

Abbiamo osservato tante volte questo fatto che diamo ad esso una grande importanza anche per giudicare dell'azione locale del collasso sul focolaio gangrenoso. Non si può spiegare in modo sufficiente tutta questa sintomatologia con un rallentato passaggio di tossine dal focolaio morboso nel circolo, per effetto della stasi sanguigna e linfatica prodotta dal collasso, ma bisogna invocare qualche fattore più attivo, sebbene meno definito. Questo stato di grande benessere, che compare nel gangrenoso pneumotoracizzato in cui il processo morboso volge a guarigione, non perdura indefinitamente; passati alcuni mesi il paziente, ritornato al lavoro, dimagrisce un po', si fa un po' pallido, ma continua però bene.

Concludendo diremo che l'azione curativa del pneumotorace nella gangrena polmonare si svolge da un lato ostacolando la progressione del processo morboso, rallentando la diffusione di tossine, comprimendo le parti malate, creando forse un ambiente inadatto allo sviluppo dei germi, dall'altro suscitando uno stimolo umorale la cui importanza nel meccanismo di guarigione è massima.

Volendo sintetizzare in poche linee la nostra abbastanza vasta esperienza sulla terapia pneumotoracica della gangrena polmonare così potremo esprimerci:

1) il pneumotorace artificiale deve ritenersi ancor oggi, se applicato a condizioni opportune (non difficili a verificarsi) e con tecnica scrupolosa, uno dei mezzi di cura della gangrena polmonare che dà una delle più elevate percentuali di successi (nella nostra statistica 48 % di guarigioni cliniche, con 21 casi trattati di cui 9 stavano bene ad un anno e più dall'interruzione del pneumotorace, il che corrisponde al 43 %);

2) la sua azione terapeutica si svolge sia attraverso il fattore meccanico (ostacolo alla diffusione del processo gangrenoso e al passaggio in circolo delle tossine, compressione delle cavità gangrenose) sia (in grado preponderante) attraverso il fattore stimolo umorale;

3) il pneumotorace deve essere condotto a pressione negativa e mantenuto per due-tre-quattro mesi;

4) la guarigione clinica spesso avviene senza che permangano importanti reliquati a carico del polmone leso. Se residuano cavità o bronchiectasie bisogna prendere in considerazione, giovandosi anche dei dati forniti dall'esplorazione radiologica con lipiodol, l'opportunità di un intervento chirurgico (frenicoexeresi, toracoplastica) che sarà meglio tollerato a condizioni generali migliorate del paziente: questo, per rendere meno facili le recidive;

5) benchè il polmone a collasso interrotto si espanda bene, purtuttavia esso resta più facile preda di processi infiammatori, anche a distanza di anni dalla prima malattia;

6) l'indagine istologica dimostra, nel polmone collassato, aumento del connettivo più o meno circoscritto all'intorno del focolaio morboso a seconda della precocità del collasso; modificazioni del tessuto elastico sia di tipo degenerativo che proliferativo; riduzione più o meno notevole dei lumi alveolari con abbondanza in essi di elementi mononucleati; congestione dei vasi sanguigni. Nel polmone controlaterale si osserva enfisema cospicuo con notevoli alterazioni della trama elastica, modico aumento del connettivo, congestione dei vasi sanguigni.

RIASSUNTO.

Basandosi su di una numerosa casistica illustra i favorevoli risultati ottenuti con il trattamento pneumotoracico della gangrena polmonare. Ricorda la tecnica seguita. Tratteggia il quadro istologico del polmone collassato per gangrena polmonare.

BIBLIOGRAFIA.

(limitata ai lavori più strettamente attinenti all'argomento trattato).

ANTONIAZZI. Policlinico, Sez. Med., 1932.
ID. Archivio I. B. I., 1932.
ARCANGELI. Atti Soc. Lancisiana, Roma, 9 luglio 1931.
ARRILLAGA, MORDEGLIA, TARQUINT. Semana medica, 1932.
BIDOLI. Archivio Radiologia, 4, 1932.
AUGUSTE. Revue de la Tbc., 8, 1932.
BEZANÇON. Acc. med., 2 febb. 1932.
BONOMO. Atti Acc. Pugliese di Scienze, 15 giugno 1932 e Pol. Chir., 1933-2.
CANTANI. *Il pneumotorace*, in *Tratt. ital. della Tbc.*
CHINI. Archivio I. B. I., 1930.
CROSTI. Archivio it. pat. clin. medica, 1921
CARRAVETTA. Morgagni, 5, 1931.
CURRADO. Ass. Med. Chir., Alessandria, 1931.
Congresso francese di medicina, Parigi, 1932.
Congresso intern. chirurgia, Madrid, 1932; 2° tema di relazione.
DALLA TORRE. Riv. Clin. Med., 18, 1930.
ID. Riforma Med., 5, 1931.
DELMAS e MARSALET. Journ. de Méd. Bordeaux, 20, 1931
DE MARTINO. Atti R. Acc. Med. Genova, 1932.
DOUADY e MEYER. Presse Méd., 34, 1932.
DUSSO. Giorn. Ven. scienze med., 6, 1932.
FONTAINE e ORBAN. Gaz. des Hôpitaux, 47, 1930.
GASPARINI. Morgagni, 24, 1931.
GREPPI, SCOTTI DOUGLAS. Archivio pat. clin. med., 1931.
IZAR. Riv. Clin. Sc. I. B. I, 1, 1931.
JANBON e BALMES. Arch. Scien. Med Montpellier, 6, 1930
LIBERTI. Policlinico, Sez. Prat., 20, 1931.
MANINI. Soc. Med. Chir. Bellunese, 1929
MATTEI. Clin. Med. Ital., 2, 1931.
NUBERT e BRANISTEANU. Presse Méd., 1930.
RATHERY e WAITZ. Soc. Méd. Hôpit. Paris, 27 giugno 1930
RAVINA, DELARUE, DONADY. Ann anat. phat., 9, 1930.
RUSSO. Rin. Medica, 10, 1931.
SCALABRINO. Archivio I. B I., 1932.
SERIO. *L'ascesso gangrenoso del polmone*. Vallardi, 1931.
ID. Le forze sanitarie, 1932.
SERGENT. Presse Méd., 15, 1932.
TARANTOLA. Ospedale Maggiore, 7-8, 1927.
SORGE e DE BLASI. Archivio pat. clin. med., 1932.
WALZEL. Wiener Klin. Woch., 29, 5, 1931.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XLI | Roma, 1° Aprile 1934 - XII | Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Pavia.
Direttore: Prof. A. Ferrata.

Edema universale discrasico.

(Contributo allo studio degli edemi a genesi ignota).

Dott. A. Fieschi, assistente e l. doc.

L'eccezionalità, come lo dimostra il numero oltremodo scarso dei casi che ho potuto raccogliere nella letteratura, e le risultanze di tutte le ricerche compiute allo scopo di giungere ad un concetto patogenetico della malattia che stavo studiando, mi hanno spinto alla pubblicazione di questa nota casistica. Ciò a pochi mesi di distanza della comunicazione di Myers e Taylor che hanno reso noto un caso di ipoproteinemia essenziale come causa di malattie edematigene discrasiche a genesi oscura. Di questo argomento si erano occupati nel 1927 Falta ed Högler, che poterono raccogliere una decina di casi più o meno profondamente studiati, nei quali però risultava chiaramente il carattere « idiopatico » degli edemi e cioè la mancata dipendenza da cause meccaniche, circolatorie, renali, diabetiche, come pure da quelle alterazioni a tipo neuro-umorale che giocano nella patogenesi negli edemi tipo Quincke, per quanto in alcuni casi risultassero manifesti segni di disendocrinia e indizi chiari di labilità vasomotoria. Così questi edemi non avrebbero stretti rapporti anche con quei disturbi del ricambio idrico del comune ipotiroidismo mixedematoso o delle adiposi a sfondo pluriglandolare: infatti in più casi la terapia tiroidea era stata tentata, ma senza alcun successo.

Anche nel caso da me preso in esame si trattava di una giovane ammalata da lungo tempo, che aveva consultato molti medici i quali, in presenza di un soggetto ventenne, amenorroico, piuttosto gracile di costituzione, ave-

vano concordemente fatto diagnosi di sierosite tubercolare, sia che riscontrassero solo il versamento pleurico, o in seguito anche un copioso versamento addominale. Gli edemi in quei primi tempi spesso erano di lieve entità, e ciò rende ragione della scarsa importanza che ad essi veniva attribuita: ma negli ultimi tempi questi erano ben evidenti, e il quadro morboso non lasciava dubbi almeno sulla complessità del fenomeno.

Casi simili, nel complesso delle oligurie abituali e in genere delle alterazioni del ricambio idrico-salino intermedio, sono noti da tempo.

Jungmann, che per primo interpretò una sindrome di questo tipo come primaria ritenzione clorurata nei tessuti, aveva osservato gravi alterazioni diencefalo-ipofisarie, ed una marcata ipocloruremia, dovuta a fuga del sale verso i tessuti, però nei casi successivamente descritti la ipocloruremia non fu riscontrata. Grossheim, che si è occupato estesamente di forme con alterato ricambio idrico-salino, riferisce numerosi casi in cui il disturbo, spesso lieve e non raramente associato alla sindrome detta da Zondek « Wassersalzfettsucht » e da Bauer « Hydrolipomatose » si manifestava con fenomeni di ritenzione isolata o associata idrico-salina, ma non di vero edema.

Altri casi vennero descritti da Veil, Csépai, Meyer-Bisch, Hogler e Klein, Falta e Högler, Myers e Taylor.

Villa che ha fatto di queste sindromi una chiara sintesi, classifica quattro forme; la prima e la seconda (oliguria e olidipsia primitiva) non ci interessano; la terza, da ritenzione idrica nei tessuti e la quarta, da ritenzione salina, spesso, secondo la critica dell'A., si presentano associate.

Predomina in tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento, il concetto che tale alterazione, sulla scorta della prima e della seconda osservazione di Jungmann, sia da riportarsi a un disturbo essenziale del ricambio idrico-salino, primario e riconducibile a un meccanismo neuro-ormonico, nel quale dominano in genere le lesioni diencefalo-ipofisarie, od alterazioni complesse con compartecipazione delle ghiandole sessuali, che hanno credito per le ricerche di Heilig sul ricambio idrico nel ciclo femminile. Al contrario la tiroide, che bene risponde nei tentativi terapeutici delle distrofie lipomatose tipo Zondeck-Bauer, non ha portato in questi casi nessun giovamento, e il m. b. è stato trovato in genere normale. Ripetiamo però che farsi un concetto esatto dei casi descritti non è facile, perchè le ricerche sono nella maggior parte dei casi incomplete, o orientate secondo un determinato indirizzo per lo più tendente a stabilire il bilancio idrico salino, mentre vengono trascurati tutti quei fattori plasmatici che tanta importanza hanno acquistato in questi ultimi anni.

Dopo Jungmann, che in base alle ipocloro-ipoproteinemia interpretava giustamente il suo caso come disturbo della fissazione salina nei tessuti strettamente legato alla mancata regolazione osmotica del sangue dipendente da lesioni infundibulo-ipofisaria, il caso di Csépai, con tubercolosi e cancro può essere interpretato come edema cachettico (Meyer-Bisch) e comunque, malgrado il riferimento di ritenzione salina, manca di qualsiasi ricerca sul sangue e non può essere interpretato.

Meyer-Bisch riferisce di quattro casi in cui le modificazioni della diuresi erano assai rilevanti, spesso con oliguria, senza lesioni cardiache e renali. Non esisteva anemia; in tre casi è registrata forte ipoproteinemia; cloremia in tre casi normale. Achilia. R. W.: negativa. Base del cranio intatta in due

casi studiati: in due casi lievi, in due casi gravi disturbi delle secrezioni interne, ipogenitalismo, atrichia. Prova del carico idrico normale in due casi; invece sempre ritenzione clorurata. In un caso furono trovate feci pancreatiche. L'A. ritiene che la sindrome sia riportabile a un disturbo ormonale complesso.

Veil riferisce di due casi (2 e 3) in cui mancava un vero edema, ma si rendeva evidente una marcata labilità del peso corporeo e tendenza alla ritenzione salina nelle prove di carico. La dieta aclorurata migliorava notevolmente la sindrome.

Wyss nel caso 16°, riferisce pure di un caso di edemi che non seguivano sempre le leggi della gravità, e che si spostavano con facilità dal viso, agli arti superiori, al petto, ecc. e che erano assai sensibili alla somministrazione o alla riduzione del cloruro di sodio: però anche la prova del carico idrico non dava esito normale.

Falta ed Högler riferiscono analogamente di tre casi due dei quali con m. b. diminuito, insensibili però al trattamento tiroideo. In tutti, di sesso femminile, esistevano turbe mestruali. Solo uno di questi casi presentò fugacemente idrotorace, in tutti gli altri non si trattava di un vero edema; la prova del carico salino era in ogni caso positiva. In tutti i casi esistevano achilia e segni di labilità vasomotoria.

Myers e Taylor riferiscono di un caso non molto dissimile, con labilità del peso e tendenza alla ritenzione idrico-salina, che presentava una fortissima ipoproteinemia (3,3-4 %) senza disturbi nei processi d'assimilazione delle proteine alimentari.

Ricordo ancora Grossheim, che in una decina di casi vari per sesso e per età, potè dimostrare turbe isolate o associate della eliminazione idrica e salina, in soggetti a sistema vegetativo labile, spesso con alterazioni endocrine evidenti, talvolta ipofisarie, talvolta prevalentemente genitali; questo autore si è fatto promotore di una nuova sistemazione di queste forme da alterata osmoregolazione che colpisce essenzialmente i tessuti, dominate dalla tirode e dai centri vegetativi dell'infundibulo, per via diretta ormonale (tiroide) e per via indiretta nervosa (sist. nervoso vegetativo periferico).

Riassumendo, i casi della letteratura si riferiscono a disturbi che consistono clinicamente nella tendenza al rigonfiamento dei tessuti, in modo che in genere non segue le leggi della gravità, e alla tendenza prevalente alla ritenzione del cloruro di sodio, con ritenzione idrica secondaria. Tutti questi sintomi si presentano in soggetti con turbe neuro-endocrine spesso complesse, sono attenuati dalla dieta aclorurata, talvolta anche dai diuretici, mentre non risentono della terapia tiroidea. Ci fa tuttavia l'impressione che manchi in genere un anello della catena per giustificare il comportamento dei tessuti, e cioè il comportamento del sangue, e perciò molti di tali casi si presentano oscuri e spesso incompleti, fatte poche eccezioni.

C. Erminia, a. 26, nubile, da Albonese (Pavia). Nulla di notevole dell'anamnesi famigliare. La paziente, che crebbe regolarmente senza soffrire nessuna malattia degna di nota, ha avuto uno sviluppo somatico e psichico normali; solo la pubertà fu un po' ritardata (15° anno) e le mestruazioni, pur regolari come comparsa, furono sempre piuttosto scarse. Da un anno è amenorroica. La presente malattia cominciò 4 anni fa: nel 1928, accompagnato da diminuzione delle forze, dell'appetito, delle capacità lavorative, cominciò a notare un aumento di volume del ventre senza rialzi febbrili o deperimento

molto accentuato; dietro visita medica le fu riscontrato un versamento pleurico e addominale e fu inviata all'ospedale civile di Novara, dove subì un intervento laparatomico (non ci fu possibile sapere il riscontro obbiettivo operatorio ed i rilievi clinici e di laboratorio da quell'ospedale); dimessa, non si sentì mai completamente ristabilita, continuando ad accusare saltuariamente gli stessi disturbi. Due anni fà tornò a presentarsi da un medico, accusando debolezza generale molto marcata, modico deperimento dello stato della nutrizione, diminuzione lieve del visus, scotomi scintillanti, lievi gonfiori declivi perimalleolari, però senza rialzi termici. Il sanitario riscontrò versamento pleurico e cominciò a praticare le cure abituali (Ca e ricostituenti) con scarso risultato. Dopo alcune brevi incomplete remissioni della fenomenologia morbosa, si presentò il gonfiore all'addome, che divenne così spiccato da creare una causa di impaccio respiratorio non indifferente, con sensazioni di tensione dolorosa specialmente dopo i pasti; gli edemi agli arti inferiori si erano fatti più spiccati, l'alvo piuttosto diarroico, la diuresi molto scarsa. Perciò, in attesa di essere inviata in un sanatorio, si è fatta ricoverare in Clinica.

L'obbiettività dimostrava un soggetto di statura normale, di costituzione scheletrica regolare, in uno stato di nutrizione scadente: pallore modico e lieve subcianosi. Micropoliadenia modica, edemi declivi al dorso e agli arti inferiori. Dentatura sana, faringe e tonsille normali, tiroide di giusto volume: versamento in entrambi i cavi pleurici più abbondante a sinistra. Lieve aumento del diametro trasverso cardiaco; toni puri. Pressione 112-85. Addome svasato: cicatrice paramediana. Segni di versamento libero, non reticoli venosi. Alla palpazione l'addome è perfettamente trattabile, indolente, senza nessun rilievo di masse o di anormalità. Il fegato appare lievemente ingrandito, in alto alla V costa, in basso a due dita dall'arcata costale, ha margine un po' arrotondito, liscio, indolente.

Urine: negativo l'esame delle urine; il P. sp. è elevato (1025) la quantità giornaliera oscilla fra i 300-600 cc. Il sedimento è completamente negativo. Feci a volte formate a volte poltacee, in quantità fra i 200-300 gr. per 24 ore; all'esame microscopico assenza di fibre carnee e di grassi indigeriti. Dopo un pasto di grasso, 50 gr. vengono eliminati: grassi neutri gr. 2,2 %, acidi grassi liberi 0,35 %; acidi grassi dei saponi 0,28 %.

Bilinogeno 108 mmgr. per 24 ore.

Sangue: Hb. % 85. Eritrociti 4.000.000. Val. glob. 1,06. Leucociti 8.300.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 90. Eosinofili 0. Basofili 1. Linfociti 8. Monociti 1. Gruppo sanguigno 2°.

Sputo: Koch negativo.

Radioscopia del torace: nessuna lesione parenchimale. Modico versamento pleurico bilaterale. Sinfisi alle basi.

Reazioni Wassermann e Meinicke: negative.

Bevuta di 1000 cc. di acqua: elimina 210 cc conc. minima 1005; aumento in peso in 24 ore di 1 Kg.

Carico clorurato (20 gr. NaCl); urine 630 cc. sete. Na-Cl eliminato 8,9, cresce 700 gr.

Cloruro di calcio 12 gr. per 3 giorni: diuresi da 350 a 500.

Teocina per giorni: diuresi invariata.

Novasurol endovena: diuresi 2600: diminuzione 1,8 Kg.

Tachidrolo endovena: diuresi 1960: diminuzione 1,4 Kgr.

Trasfusione 300 cc.: diuresi 900: diminuzione 0,4 Kgr.

Siero di sangue di colorito pallido.

Proteine totali del plasma 3,84 gr. %; proteine totali del siero 3,42 gr. %; globuline 1,87; albumine 1,60; bilirubina 0,57 mmgr. %; colesterina 1,16 gr. %; cloruro (Na-Cl) 5,62 gr. %; sodio 0,320 gr. %; calcio totale 8 mmgr. %; calcio ultrafiltrabile 5,2 mmgr. %; potassio 22 mmgr. %; urea 0,17 gr. %; acido urico 1,6 mmgr. %; glicemia a digiuno 0,68 %.

Prova di carico (50 gr. di glucosio): 1/2 h 0,85; 1 h. 1,14; 1 h. 1/2 0,84; 2 h. 0,75; 3 h. 0,58.

Esame del versamento pleurico: P. sp. 1006; Rivalta: negativa; N. totale 144 mgr. %; N. albumina 69 mgr. %; Fibrinogeno 0; Cloro (NaCl) 5,60; Calcio 8 mmgr.; Creatinina: mmgr. 2,5; Colesterina: traccie; Bilirubina: negativa; Fosforo totale 5 mmgr. %; Fosforo acidosolubile 3,9 mmgr.; Sedimento scarso prevalentemente linfocitario: inoculazione in cavia negativa.

Glucosio a digiuno 0,64 (nel sangue 0,68), dopo somministrazione di glucosio dopo 1 ora 0,97 (nel sangue 1,14).

Succo duodenale: pallido, bile fluida e poco colorata, fermento tripitico nel succo duodenale ++.
Massa di sangue 4,400; Plasma 2,400; Glabuli 2,000; Rapporto 41,5 : 58,5.
Emoclasi digestiva (200 gr. di latte).
1. 7700; neutrof. 73; eosin. 6; basof. 0; linf. 10; monociti 11.
II. 10' 8400; neutrof. 78; eosin. 2; basof. 2; linf. 7; monociti 11.
III. 1/2 9200; neutrof. 77; eosin. 8; basof. 0; linf. 9; monociti 6.
IV. I. h. 7800; neutrof. 73; eosin. 12; basof. 0; linf. 6; monociti 9.

Urine	Dieta mista	Dieta lattea	Dieta carnea	Trasfusione (febbre; quasi digiuno)
N. totale	6,370	3,800	7,490	8,570
N. Ureico	5, —	2,350	4,700	5,370
N. NH_3	0,255	0,262	0,290	0,600
N. Amminico		0,106	0,484	0,237
N. Creatinina		0,295	0,398	0,600
N. Acido urico			0,77	0,68
		3,011	6,632	7,488
N non determinato		0,782	0,758	1,082
N: feci			3,53	2,33

Solfo nelle urine: solfo acido 0,820 = 88 %; etereo 0,102 = 12 %; totale 0,922.

Il caso illustrato ha molti punti di contatto con quelli di cui si è fatto cenno precedentemente, ma se ne scosta d'altra parte per alcune peculiarità del quadro morboso, che contribuiscono a chiarire il meccanismo patogenetico.

Accenno qui, oltre agli edemi, ai versamenti delle sierose, veri trasudati che in genere non ricorrono nei casi che ho trovato nella letteratura; però astraendo da questi, il decorso di molti anni, le spontanee remissioni, la presenza di turbe endocrine, il comportamento del carico salino, gli edemi stessi che si presentavano piuttosto come un marcato rigonfiamento senza possedere in modo molto evidente quelle caratteristiche che nei comuni edemi si hanno colla impressione digitale, la oliguria, la mancanza di fattori edematigeni noti (cuore, rene, ecc.) fanno sicuramente rientrare la sindrome fra quel gruppo di affezioni idropigene idiopatiche a sfondo neuro-endocrino.

Sarebbe interessante poter precisare meglio, astraendo dal movente che potrebbe esser ricercato nei fattori neuro-ormonici detti, il meccanismo patogenetico di questa sindrome fra i numerosi dati che ci ha fornito l'indagine biochimica e funzionale. Nulla è vero sappiamo dei tessuti i quali dimostrano una tendenza alla eccessiva imbibizione, ma la presenza dei versamenti non conferma l'ipotesi di una primaria alterazione tissulare. Nulla, all'esame dei liquidi cavitari, ci conferma l'esistenza di una prevalenza osmotica di questi rispetto al sangue, del quale essi rappresentano la pura filtrazione, praticamente aproteinica, di tutti i costituenti solubili noti (urea, glucosio, creatinina, cloruri, calcio, fosforo) e che nei valori proteici (meno di 0,1 gr. %) sono inferiori a quelli delle nefrosi genuine.

Io ritengo dunque, per analogia, che la trasudazione nei tessuti sia dello stesso tipo, e cioè rispondente ad una abnorme filtrazione, bilanciata e regolata dai poteri osmotici dei tessuti stessi.

Al contrario è nel sangue che noi troviamo le più profonde alterazioni; enormi modificazioni della crasi albuminoidea (che anche qui è ben realmente paragonabile alle nefrosi più gravi) con inversione della formula proteica. I valori della cloremia sono normali; normali i valori della colesterinemia. Calcemia bassa.

Sono sufficienti queste modificazioni a renderci ragione del meccanismo patogenetico? io non intendo nè posso entrare nel complessissimo problema della patogenesi degli edemi, ma noto che dalle ricerche eseguite risulta che l'unico elemento profondamente patologico consiste nella grave ipoproteinemia, accompagnata da inversione del quoziente albumino-globuline. Naturalmente, a seconda della sede, interverranno altri fattori a favore a localizzare la tendenza edematigena, idrostatici, meccanici, e forse anche tissulari, ma quello ricordato resta sempre il fattore fondamentale. Anche ricercando accuratamente non troviamo nessun'altra anormalità biochimica e funzionale. Le ricerche sulla funzionalità epatica, per quello che possono valere, non hanno messo in evidenza deviazioni dalla norma, anzi, la prova di carico, con curva bassa e ipoglicemia consecutiva, metterebbe in luce, oltre che una funzionalità insulare normale anche una buona capacità glicopessica del fegato. Per quanto riguarda il pancreas e i processi digestivi in genere, gli esami delle feci non hanno posto in evidenza che un lievissimo aumento dell'N. fecale, ma certo non si tratta di una azotorrea capace di compromettere lo stato della nutrizione. D'altra parte l'esame dei componenti urinari ha dimostrato, accanto alla mancanza di lesioni renali, la normalità dei processi del metabolismo azotato intermedio, con eliminazione di cataboliti in proporzioni e quantità normali, e normale utilizzazione dell'apporto alimentare, perchè mancavano i segni di eccessivo consumo di proteine endogene (eliminazione solforata); perciò non esisteva nessun disturbo della assimilazione e della elaborazione degli alimenti che potesse giustificare l'ipotesi di una carenza secondaria, comunque assimilabile alla così detta malattia degli edemi.

Esistevano d'altra parte indizi di alterazione endocrina, che si manifestava essenzialmente con la amenorrea; però all'infuori di una modicissima ipotensione arteriosa, nessuna altra ghiandola dava chiari segni di insufficienza, e in particolar modo nessun segno di lesione diencefalo-ipofisaria che potesse ricondurre la forma ad una primaria deviazione del ricambio idrico e salino per lesione dei centri regolatori.

Inoltre la forma in discussione si allontana di molto da quelle alterazioni, oggi assai discusse, che con Veil si sono volute ricondurre ad una alterazione mesencefalica in stretta relazione col diabete insipido ipocloremico, disturbo essenzialmente o almeno in buona parte tissulare, come prevalentemente dei tessuti è il disturbo che condiziona ritenzioni idrico-saline in parte delle distrofie adipose e la tendenza al rigonfiamento dei connettivi mixedematosi (Ferrari). Nel nostro caso invece dominava la profonda discrasia plasmatica, non inferiore a quale si vede nelle più gravi nefrosi, e la tendenza del sangue a lasciar filtrare l'acqua e le sostanze solubili, come è dimostrato dall'entità dei versamenti nelle sierose (in proporzione molto più cospicue degli edemi) e dalle ricerche comparative fra liquidi e sangue, che dimostrano come quest'ultimi contenessero nella stessa proporzione tutti i costituenti solubili del siero. La mancanza quasi assoluta di proteine nei trasudati (praticamente privi di azoto proteico) ci documenta che non si trattava di una discrasia che colpisse gravemente anche le membrane dei capillari.

Il fattore dominante nella patogenesi della sindrome edematigena consiste dunque, come in quella ricordata di Myers e Taylor, in una abnorme ipoproteinemia con pressione colloidosmotica oltremodo bassa, ed è in armonia coi concetti espressi da altri allievi della Scuola di Ferrata (Pellegrini). Tale

diminuzione delle proteine ricorre spesso anche nei pochi casi ricordati nella letteratura, oltre quello citato: 3 casi di Meyer-Bisch, 1 di Jungmann; farebbe eccezione, fra quelli dove fu ricercata la proteinemia, il caso 1° di Falta che aveva il 7 % di prot. totali (metodo refrattometrico); mancano però dati sul rapporto albumine-globuline, e trattasi di edemi di media gravità, piuttosto una tendenza al rigonfiamento senza vero edema.

La cloremia, all'infuori del caso di Jungmann, è risultata normale in questo come in tutti gli altri casi in cui venne ricercata; invece è presente il fenomeno della ritenzione del cloruro di sodio ingerito che provoca sempre aumento del peso corporeo. Non mi sembra però che in base a questo semplice dato si possa indurre dell'esistenza di un disturbo primario della distribuzione minerale nei tessuti, in quanto ci risulta che se l'equilibrio « sangue-tessuti » è rotto, ciò è manifestamente dalla parte del sangue, e quindi manca nel sangue quel minimum di elasticità nei poteri di trattenere i soluti, che gli consenta di convogliarli all'emuntorio fisiologico renale.

A riprova del concetto che l'ipoalbuminemia e in genere l'ipoproteinemia sia il fattore dominante della sindrome edematigena nel nostro caso, ricorderò anche l'azione della trasfusione di sangue, che riesce a far aumentare la diuresi da 300 e 350 cc. nei giorni precedenti, a 900 cc. e contemporaneamente provoca una piccola diminuzione di peso di 400 gr. Ancora è da ricordare la lieve ipocalcemia, notata anche da Myers e Taylor e che potrebbe armonizzare col concetto di una disfunzione plurighiandolare, ammesso da qualche autore.

Abbiamo finora escluso che l'ipoproteinemia sia collegata ad una deficiente elaborazione, o a una difettosa utilizzazione e riassorbimento delle proteine alimentari, cioè abbiamo escluso l'ipotesi di una carenza proteica; dalle ricerche sui prodotti finali del ricambio azotato possiamo altresì escludere un eccesso di disintegrazione secondo termini intermedi anormali: l'ipotesi di una eccessiva diluizione, pur essendosi notata una lieve iperplasmia assoluta e relativa, non regge, e le piccole modificazioni rientrano in quelle comunemente riscontrabili in tutte le sindromi edematigene. Non ci resta che l'ipotesi di una deficiente produzione di proteine, come recentemente è stato prospettato da Myers e Taylor.

Se ci sembra chiara la patogenesi dell'edema, sebbene, oltre ai fattori ricordati, debbansi ammettere altre cause complesse in parte meccaniche, completamente oscura è la causa della malattia: io sono d'accordo con gli AA. americani nell'annettere all'ipoproteinemia il valore di fenomeno essenziale e non secondario a turbe grossolane, come pure ho già ricordato la coincidenza di sintomi di disfunzione endocrina presenti anche in questo caso. Non è dimostrabile l'ipotesi di alcuni che l'ipoproteinemia sia connessa a una disfunzione monosintomatica del fegato. Perciò su uno sfondo vario come gravità e come tipo di disendrocrinia complessa, localizzare in questo o in quell'organo la causa della malattia riesce impossibile o prematuro.

RIASSUNTO.

Descrizione di un caso di edema idiopatico, cioè indipendente da tutte quelle cause che si conoscono capaci di produrre edemi. Dopo aver ricordato i casi descritti nella letteratura, l'A. non concorda nel ritenere che si tratti,

in questo caso, di un disturbo primario della distribuzione idro-jalina, ma di un disturbo secondario a una grave alterazione plasmatica essenzialmente caratterizzata da forte ipoproteinemia. Sulla causa di questa alterazione l'A. giunge per esclusione nel concetto di deficiente formazione di siero proteine.

BIBLIOGRAFIA.

Csépai K. *Ueber isolierte Störungen des Salzstoffewechsel bei einen Fall von poliglandulärer Sklerose.* Klin. Woch., 1923, II, p. 1988.

Falta und Hogler. *Ueber Öderne unklarer Genese.* Wien. Arch. f. Klin. Med. 1927.

Fischer M. H. *Kolloidchemie der Wasserbindung.* T. Steinkopft, Leipzig, 1928.

Grossheim. *Ueber primäre Oligurie, ihr Wesen und die Ursache ihrer Entstehung.* Zeit. Klin. Med., 1929, 110, 469.

Jungmann P. *Ueber eine isolierte Störung des Salzstoffwechsel.* Klin. Woch., 1922, 11, 1546.

Id. *Zur Pathologie des Salzstoffwechsel.* Ibid., 1923, 1, 18.

Meyer-Bisch R. *Ueber die isolierte Störungen des intermediären Salzstoffwechsel und ihre klinische Bedeutung.* Ibid., 1925, I, 588.

Myers W. and Taylor F. L. *Hypoproteinemia probably due to deficient formation of plasma proteins. A study of one case.* Journ. Am. Med. Ass., 1933, 101, 198.

Pellegrini G. *Studio sulla patogenesi dell'ascite nella cirrosi epatica.* Arch. di Pat. e Clin. Med., 1930.

Id. *Contributo allo studio del diabete insipido.* Clinica Med. Ital. 1931.

Staehelin R. *Ein Fall von allgemeinem idiopathischen Oeden mit tödtlischem Ausgang.* Zeit. Klin. Med., 1903, 49, 461.

Veil. *Ueber primäre Oligurie.* Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 1922, 139, 192.

Villa L. *Il ricambio idrico.* Vallardi, Milano, 1933.

Nota. — L'a. è stata degente in Clinica per un tempo molto breve essendo ricoverata a carico dell'Istituto per la previdenza sociale che provvide d'autorità a trasferirla in un sanatorio al mare dove rimase molti mesi. Tornata a farsi vedere dopo un anno e mezzo appare in ottime condizioni; tutti i disturbi sono scomparsi. Il metabolismo basale, che non era stato calcolato per la mancata attendibilità del peso corporeo, risulta in base al peso attuale uguale alla norma (— 2 %).

II.

R. Università degli Studi « Benito Mussolini » - Bari
Clinica Medica Generale.
Direttore: Prof. L. Ferrannini.

Capillaroscopia nelle cardiopatie.

Dott. Pasquale Di Lernia.

Circa 20 anni sono trascorsi dacchè il fisiologo Lombard per primo nel 1912 riuscì ad osservare i capillari sulla cute di un dito alla base dell'unghia ed allora gli studi capillaroscopici si sono sempre più diffusi tanto che esiste di già una letteratura abbastanza notevole sulla capillaroscopia sia in America sia in Germania che in Italia.

Prima si riteneva che i capillari, ultime terminazioni del circolo, avessero una funzione passiva e rappresentassero dei tubi il cui calibro si modificasse in rapporto alla pressione arteriosa ed in rapporto alla maggiore o minore quantità di sangue che scorresse in essi; questa concezione fu del

tutto abbandonata dopo gli studi di Rouget e di Wintrumps che dimostrarono che il capillare può essere considerato come un « cuore periferico »; esso possiede dei movimenti propri che regolano l'ampiezza del letto circolatorio indipendentemente dalla pressione arteriosa.

Inoltre da molti AA. fu dimostrato che i capillari presiedono al metabolismo dei tessuti inquantochè gli scambi vitali tra sangue e cellule sono regolati oltre che da leggi meccaniche e fisicochimiche, anche dallo stato di attività funzionale delle cellule dell'endotelio dei capillari. È plausibile l'interesse che ha destato lo studio capillaroscopico, perchè questo metodo permette di osservare direttamente i capillari della cute ed anche perchè permette di osservare *de visu* tutte le eventuali modificazioni che possono subire i capillari in stato patologico.

Ora osservando al capillaroscopio la piega periungueale, quello che risalta di più all'occhio dell'osservatore è la molteplicità di forma, di disposizione e di calibro di queste anse capillari; gli studi di Frontali, Fossati, Serra, Brunck, Hocher ed altri hanno dimostrato che in condizioni normali il fondo ha un colorito molto chiaro, su cui si distinguono bene per il loro colorito rosso-vivo più intenso le anse capillari. La corrente circolatoria in condizioni normali è visibile in quei punti dove si forma un rigonfiamento oppure una interruzione della colonna sanguigna che si sposta e progredisce lungo il vasellino.

Ma talvolta le anse si presentano in forma di 8 (Weiss) tal'altra appaiono tra due anse delle anastomosi avendo così dei reperti capillaroscopici dimostranti la presenza di varie branche arteriose confluenti in un'unica venosa. Inoltre la struttura dei capillari varia sia per la forma che per il calibro e per disposizione non solo nei diversi individui, ma nello stesso individuo da dito a dito e perfino nello stesso dito in zone adiacenti.

Sforzi costanti di tutti i capillarologi è stato quello di stabilire in questa molteplicità di quadri una classificazione semplice e comprensiva e in secondo tempo di porre le varie modificazioni riscontrate in rapporto con alterazioni fisio-patologiche constatate nell'ammalato; ma fino ad oggi l'accordo tra i diversi AA. non è stato ancora raggiunto.

Maggiore interesse ha suscitato in molti AA. l'esame dei capillari in casi di cardiopatia, per poter valutare le eventuali modificazioni che subiscono questi estremi rami vascolari nei casi di vizi di circolazione.

Groedel e Hubert riscontrarono nelle malattie di cuore e dei vasi in istato di scompenso incipiente o totale, anse capillari tortuose ed ampie, con evidenza dell'ansa venosa e assai spesso netta visibilità del plesso sub-papillare, ma non riuscirono ad apprezzare sensibile differenza tra vizi mitralici e aortici.

Schur e Frontali in vizi di cuore scompensati riscontrarono un aumento di numero di capillari o meglio la ripienezza di un maggior numero di essi rispetto a quello che normalmente si rende visibile, inoltre riscontrarono un colorito del fondo più oscuro; dilatazione e colorito violaceo del ramo venoso delle anse, ripienezza delle vene appartenenti al plesso sub-papillare le quali appaiono più marcate e bluastre.

Rondelli nei cardiaci ha riscontrato uno stato spastico atonico dei capillari rappresentato da uno spasmo dell'ansa arteriosa che si presenta filiforme e sottile e da una dilatazione del tratto venoso che appare turgido e gonfio; ma inoltre ha osservato anche lo stato spastico senza atonia del tratto venoso

e in questi casi si scorge l'ansa esilissima filiforme appena segnata sul fondo più o meno roseo.

L'A. ha considerato come un reperto importante per la gravità della prognosi il riscontrare all'esame capillaroscopico dei cardiopatici questo stato spastico.

Fossati in un suo recente lavoro ha dimostrato che le varie modificazioni a cui soggiacciono i capillari nei vizi cardiaci variano secondo i vari vizi e secondo lo stato di compenso o di scompenso. Infatti l'A. ha riscontrato negli stati d'insufficienza mitralica, miocardite e vizi congeniti, dilatazioni del lume vasale e specialmente dei rami venosi e dei tratti intercalari. Negli stati d'insufficienza aortica e di stenosi mitralica ha riscontrato invece una costrizione di capillari riguardante specialmente il ramo arterioso; ma in queste forme interviene un'ampia dilatazione delle anse qualora si stabilisca lo scompenso.

Ora data la molteplicità delle modificazioni riscontrate a carico delle anse capillari da questi AA. in casi di cardiopatia, ho voluto per consiglio del mio illustre maestro prof. Luigi Ferrannini studiare come si modifica dal lato strutturale il sistema dei capillari sanguigni superficiali in individui affetti da vizi valvolari e miocardite, sia in rapporto ai vari vizi, sia in rapporto allo stato di compenso e di scompenso e sia in rapporto alle cure cardiocinetiche.

Come metodo di ricerca mi sono servito del dermocapillaroscopio Koristka usando sempre l'oculare n. 2, per avere un ingrandimento costante. La corrente elettrica per l'illuminazione mi veniva fornita da quella stradale ridotta al voluto voltaggio (6-7-8 volts) a mezzo di un apposito trasformatore, che permetteva di regolare la intensità della luce a seconda della necessità, onde poter ottenere un aspetto chiaro e completo dei diversi quadri capillaroscopici. Inoltre l'apparecchio era dotato di una cameretta microfotografica con cui ho potuto documentare vari casi di doppio vizio mitralico, insufficienza mitralica pura e di miocardite con microfotografie, mentre in caso di stenosi mitralica e d'insufficienza aortica per il loro caratteristico quadro capillaroscopico non sono riuscito ad ottenere fotografie chiare e distinte.

Nell'osservazione dei capillari ho tenuto conto della temperatura esterna, della posizione dell'arto, dell'ora dei pasti, delle irritazioni locali, del mestiere dell'individuo, ma sopratutto ho scelto individui cardiopatici che non presentassero alcuna alterazione a carico dei reni, della tiroide, del pancreas, del fegato, del sistema nervoso centrale e periferico e della cute che possono notoriamente modificare la forma dei capillari.

Prima dell'osservazione veniva sistematicamente in tutti i casi detersa la cute da esaminarsi (quasi sempre la cute del dito anulare destro) con un delicato lavaggio di acqua saponata, per non provocare quelle modificazioni irritative prodotte sui capillari da altre sostanze chimiche (etere, alcool, benzina, ecc.). Quindi secondo la tecnica dell'esame dei capillari veniva deposta una goccia di olio di cedro sulla parte da esaminare perchè la luce si rifrangesse in modo opportuno. Si procedeva poi all'esame capillaroscopico.

Oltre questo esame, in quegli individui in cui era evidente la circolazione endocapillare, ho voluto ricercare il fenomeno di Weiss, che serve ad indicare il grado di stasi venosa e quindi della condizione funzionale del miocardio.

A tale scopo mi sono servito dello sfigmomanometro di Riva-Rocci e ho compresso con il bracciale l'omerale fino a produrre stasi completa constatata con l'osservazione microscopica dei capillari, poi ho diminuita lentamente la pressione nel bracciale stesso ed ho valutato con quale contropressione si ripristina il circolo endocapillare.

Nell'individuo normale il circolo riprende a pochi millimetri di mercurio (3-5) al di sotto della pressione arteriosa massima.

Casistica. — Ho avuto occasione di osservare 44 casi di individui affetti da cardiopatia fra i quali 13 con doppio vizio mitralico, di cui 7 in istato di scompenso; 9 da insufficienza mitralica pura, di cui 2 in istato di scompenso; 7 da stenosi mitralica pura, di cui 2 in istato di scompenso; 6 da insufficienza

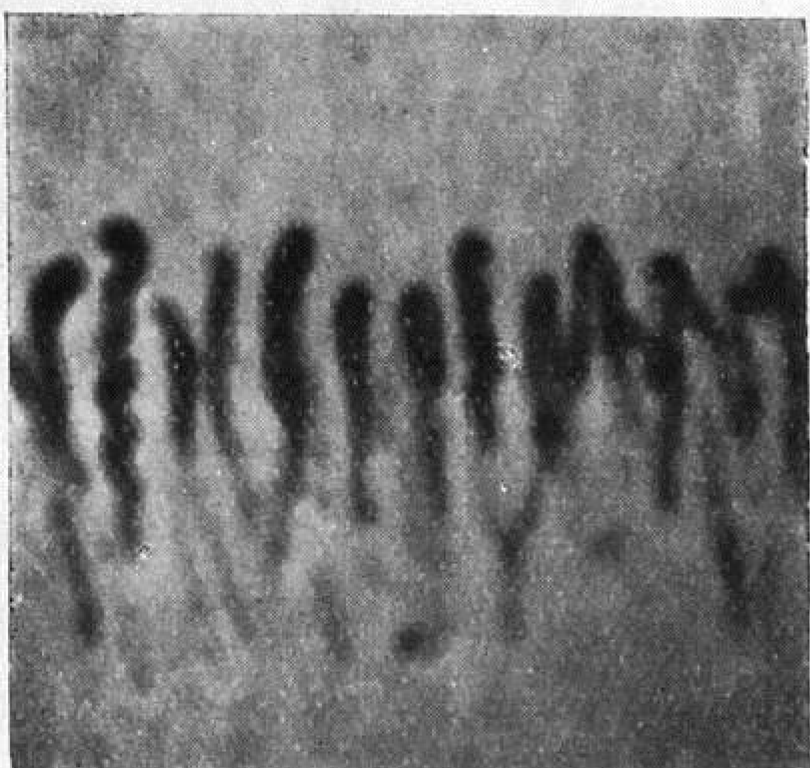


Fig. 1. — Doppio vizio mitralico in compenso.

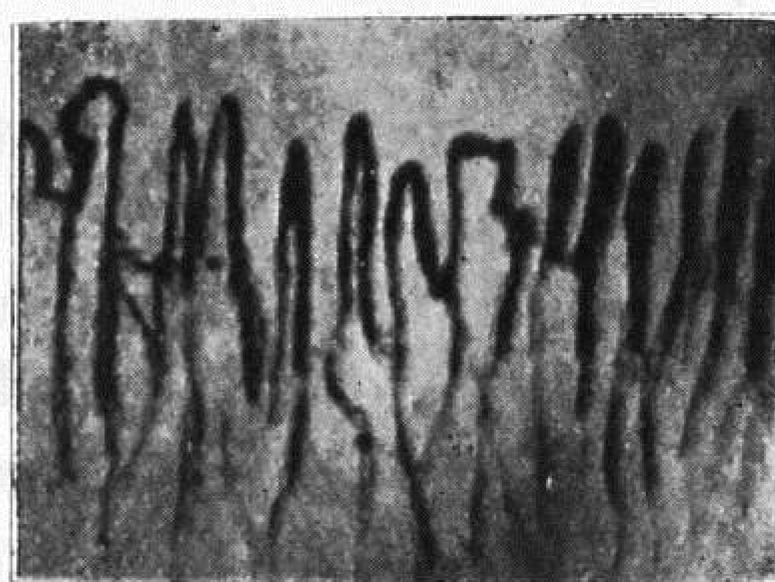


Fig. 2. — Doppio vizio mitralico in scompenso.

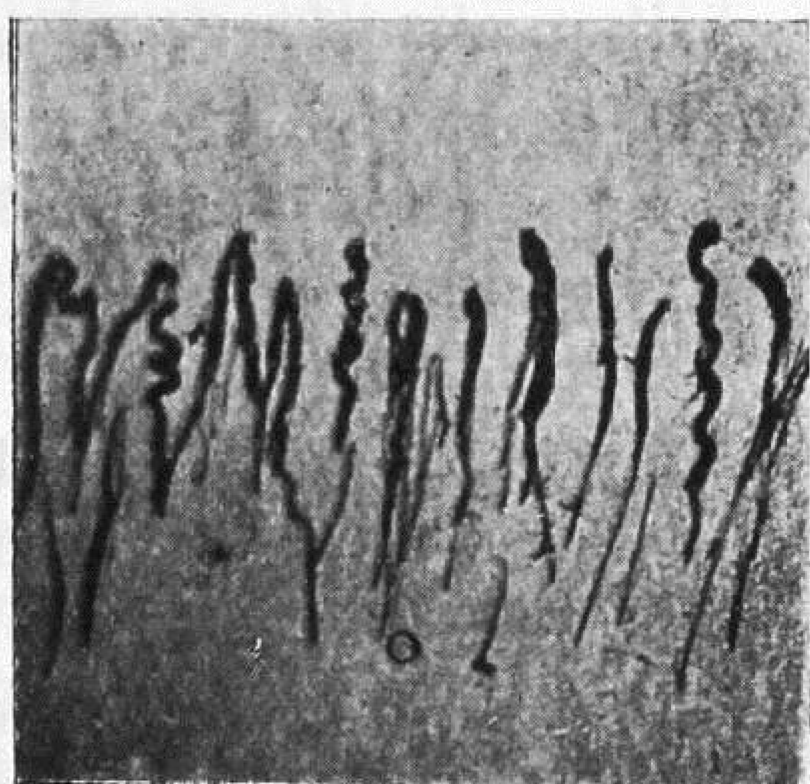


Fig. 3. — Doppio vizio mitralico dopo cure cardiocinetiche.

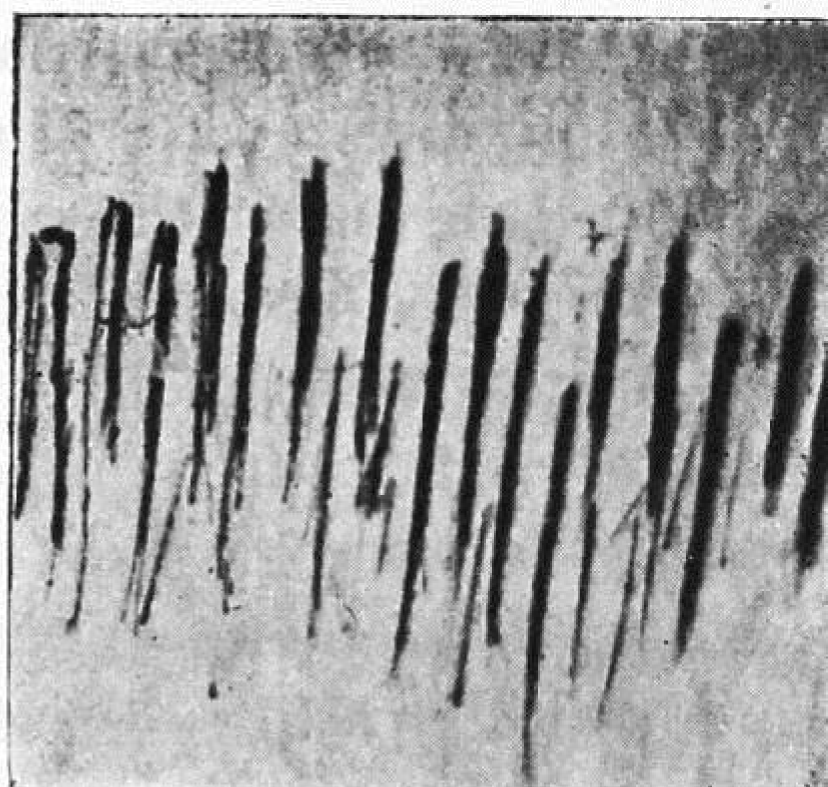


Fig. 4. — Insufficienza aortica in scompenso.

aortica, di cui 3 in istato di scompenso; infine 9 casi di miocardite, di cui 5 in istato di scompenso; la maggior parte di questi ammalati ho avuto agio di riesaminare dopo una cura cardiocinetica più o meno lunga.

Non credo opportuno elencare tutti i casi da me osservati perchè sarebbe una ripetizione inutile di reperti, ma mi limiterò a riferire ciò che risulta dalla interpretazione di tutte queste mie esperienze. Dalle mie molteplici e svariate osservazioni risulta chiara ed evidente l'unicità e la concordanza dei reperti, variando il quadro morfologico capillaroscopico in rapporto ai vari vizi cardiaci e in rapporto allo stato di compenso e scompenso e in rapporto alla cura cardiocinetica.

Infatti ho osservato costantemente che nei casi di doppio vizio mitralico e nella sola insufficienza mitralica, come pure nei casi di miocardite, il re-

perto microcapillaroscopico, durante lo stato di compenso, era caratterizzato dalla presenza di anse lunghe, ma non numerose; anse dilatate, ampie, alquanto tortuose con prevalenza di queste alterazioni a carico dell'ansa venosa, mentre l'ansa arteriosa in parecchi casi si presentava alquanto sottile, il tratto intercalare si presentava ampio e dilatato. Spesse volte era evidente anche il plesso subpapillare superficiale e più frequentemente era apprezzabile la circolazione endocapillare, che si presentava ora lenta ora rapida ora granulare ora uniforme.

Durante lo stato di scompenso ho riscontrato che il numero delle anse visibili aumentava, il colorito del fondo era fortemente arrossato, le congestioni e dilatazioni s'intensificavano e si accentuavano fortemente e molto più evidenti e numerose apparivano le tortuosità e le ramificazioni a carico in special modo del tratto venoso e intercalare.

Dopo la cura cardiocinetica ho riscontrato una diminuzione di anse visibili, un colorito del fondo più rosso e quasi sempre una scomparsa totale delle ramificazioni, circonvoluzioni, attorcigliamenti delle anse pur permanendo in modico grado uno stato di dilatazione prevalentemente a carico del tratto venoso; il plesso subpapillare diventava poco o affatto visibile, permaneva però sempre apprezzabile la circolazione endocapillare che si presentava ora lenta, ora rapida a secondo dell'efficacia del medicamento inquantochè è noto che la velocità della corrente è in ragione diretta con l'energia funzionale del cuore.

Invece nei casi di stenosi mitralica pura e d'insufficienza aortica il quadro capillaroscopico era sempre, durante il compenso, caratterizzato da anse capillari piccole, ma numerose, da un fondo di colorito roseo pallido, da anse filiformi, sottili, spastiche, da riuscire difficile, ed in certi casi impossibile, distinguere l'ansa venosa dall'arteriosa. Il tratto intercalare si presentava sempre piccolo e breve. Molte volte era visibile il plesso subpapillare superficiale e spesso anche la corrente circolatoria endocapillare che si presentava sempre continua, uniforme, rapida.

Durante lo stato di scompenso apparivano anche in questi casi dilatazioni e aumenti delle anse visibili, scarse ramificazioni e tortuosità specialmente a carico del tratto venoso, mentre l'ansa arteriosa si presentava quasi sempre sottile e corta. Il tratto intercalare si presentava abbastanza ampio e congesto; ma queste modificazioni non erano però mai così accentuate ed intense come nei doppi vizi mitralici, insufficienza mitralica pura e miocardite scompensata. Il plesso subpapillare molte volte era apprezzabile, mentre la circolazione si presentava quasi sempre continua, ma lenta. Dopo una cura cardiocinetica non ho riscontrato spiccate modificazioni del quadro capillaroscopico, ma questo si presentava identico a quello che si era osservato durante il periodo di compenso.

Anche interessanti sono i risultati che ho ottenuto con la prova di Weiss: infatti ho riscontrato che secondo la gravità della lesione era necessario per avere il ripristino della corrente endocapillare un abbassamento della pressione abbastanza accentuato, variabile da un minimo di 10 mhg. (compenso) ad un massimo di 35-40 mhg. in casi di scompenso grave.

Ma non ho potuto apprezzare notevoli variazioni in rapporto ai vari vizi valvolari; invece chiare sono state le modificazioni in rapporto alla efficacia del medicamento cardiocinetico, in quanto che a seconda l'efficacia del me-

dicamento si poteva avere il ripristino della corrente con un abbassamento della pressione molto meno accentuato.

Dopo la constatazione di questa varietà di rapporti capillaroscopici in rapporto alle varie lesioni cardiache ho voluto osservare e valutare, sia il comportamento della reazione locale cutanea all'istamina in cardiopazienti, sia il comportamento dei capillari osservati al capillaroscopio, dopo iniezione intramuscolare d'istamina. Pertanto ho usato per iniezione intramuscolare un millgr. di cloridrato d'istamina osservando continuamente i capillari della plica ungueale al capillaroscopio; per la reazione locale cutanea ho preferito scegliere la faccia anteriore dell'avambraccio ed ho usato sempre in ogni caso 1/4 millg. di cloridrato d'istamina per via intradermica.

Ho praticato questa reazione locale in 12 cardiopazienti di cui 3 affetti da doppio vizio mitralico, 2 da insufficienza mitralica pura, 2 da stenosi mitralica, 2 da insufficienza aortica e 3 da miocardite; mentre ho iniettato per via intramuscolare l'istamina in 10 individui di cui 3 affetti da doppio vizio mitralico, 2 da insufficienza mitralica pura, 2 da stenosi mitralica, 1 da insufficienza aortica e 2 da miocardite.

Da queste mie esperienze risulta che la reazione locale all'istamina era molto accentuata ed intensa sia nel senso di una maggiore estensione del ponfo e di cute interessata, sia nel senso di una maggiore rapidità di comparsa e di una più lunga e duratura persistenza di questo ponfo, in individui affetti da miocardite da insufficienza mitralica e da doppio vizio mitralico il cui quadro capillaroscopico era caratterizzato da capillari aumentati di calibro, di forma anormale, con replezione spiccata del tratto venoso.

Invece ho riscontrato una reazione tarda, lenta con scarsa formazione di ponfo, di un colorito pallido e relativamente di breve durata, in individui affetti da stenosi mitralica pura ed insufficienza aortica il cui quadro capillaroscopico era caratterizzato da capillari di calibro minore, da una sottigliezza delle anse così spiccate da rendere molte volte difficoltosa o quasi impossibile la distinzione delle anse e dalla mancanza delle tortuosità e dilatazione varicose.

Colla iniezione intramuscolare d'istamina ho riscontrato che subito dopo qualche minuto dalla iniezione il fondo si presentava più arrossato, un maggior numero di anse si rendeva visibile e si notava un certo grado di maggiore dilatazione e congestione a carico specialmente dell'ansa venosa e tratto intercalare: queste modificazioni erano più evidenti e chiare in individui affetti da stenosi mitralica ed insufficienza aortica, mentre negli altri casi era difficoltoso valutare queste modificazioni a causa delle dilatazioni e tortuosità già esistenti.

In tutti i casi però non ho riscontrato una comparsa o un'accentuazione delle tortuosità e ramificazioni delle anse.

Questi risultati ottenuti con la reazione all'istamina mi danno agio di fare delle considerazioni di notevole importanza; poichè infatti con iniezioni intramuscolari dell'istamina ho ottenuto sempre un aumento di anse visibili ed un grado di dilatazione che, se anche modico era pur sempre apprezzabile, specialmente riguardante il tratto venoso ed intercalare, posso da questi risultati supporre che la istamina abbia dei caratteri chimici e biochimici affini a quelle sostanze speciali tossiche che vengono elaborate dai tessuti in seguito ad un alterato metabolismo organico quale si verifica nella insufficienza del circolo.

Non minore interesse mi sembra che possa avere la reazione locale all'istamina in individui cardiopazienti, infatti poichè ho sempre riscontrato una reazione locale intensa e più accentuata della norma in individui che presentavano un reperto capillaroscopico caratterizzato da anse lunghe, ampie, dilatate e tortuose, e invece una reazione scarsa e di lieve intensità in individui che presentavano al capillaroscopio un reperto di anse piccole, sottili, spastiche e poichè ormai è ammesso da tutti gli AA. che l'estensione del ponfo varia a secondo la maggiore o minore permeabilità delle pareti capillari, si può da questo rilevare la grande importanza che assume l'esame capillaroscopico non solo nel valutare le modificazioni di calibro e di forma delle anse, ma anche nell'illuminarci sulle condizioni di permeabilità e di resistenza delle pareti capillari in varie contingenze morbose, dati i rapporti stretti che intercorrono tra le modificazioni di forma e disturbi della funzione dei capillari.

Infine mi sembra superfluo insistere poichè risulta chiaro dalle mie esperienze, sulla grande importanza prognostica che si può ricavare in casi di disturbi cardio-vascolari con la prova di Weiss, prova che serve ad illuminarci sulle condizioni funzionali del miocardio.

Volendo riassumere in breve il risultato delle mie esperienze posso concludere:

1) Le lesioni cardiache determinano varie modificazioni evidenti del reperto capillaroscopico non solo in rapporto alla natura varia della lesione, ma anche in rapporto allo stato di compenso e di scompenso e alle cure cardiocinetiche.

2) Di notevole importanza è l'aver riscontrato quadri capillaroscopici rassomiglianti sia in casi di insufficienza aortica che in casi di stenosi mitralica, in quanto che questo dimostra che le modificazioni a cui soggiacciono i capillari in seguito ai disturbi di circolazione non sono dovuti soltanto ad un fattore idraulico meccanico, ma ad altri fattori fisio-chimici che ancora ci sfuggono.

3) L'esame capillaroscopico ci può illuminare sullo stato funzionale delle anse in quanto che risultano chiari dalle mie esperienze i rapporti stretti che intercorrono fra la forma e la funzionalità dei capillari.

4) Infine ritengo che l'esame capillaroscopico mediante la prova di Weiss sia un ausilio prezioso per valutare lo stato di validità del miocardio.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato in 44 cardiopazienti il quadro capillaroscopico durante lo scompenso e il compenso e sotto l'azione dei cardiocinetici. Rileva e descrive delle differenze nel comportamento dei capillari a seconda della qualità del vizio e dello stato del circolo. Conferma il valore della prova di Weiss per valutare lo stato di validità del miocardio.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. ZERI.

Studio delle modificazioni della resistenza leucocitaria sotto l'azione dei vaccini

per il dott. VITTORIO SERRA, assistente e docente
e il laureando CALIMERO TACCHI.

Riprendendo le ricerche praticate l'anno precedente in questo Istituto da Serra e Lodoli sul comportamento della Resistenza Leucocitaria, abbiamo voluto esaminare, per consiglio del nostro Direttore, quali fossero le modificazioni presentate da codesta resistenza sotto l'azione dei vaccini, sia negli animali sani che in quelli prima infettati con emulsioni batteriche.

Ci proponevamo con questo non solo di indagare fino a qual punto la capacità di resistenza si modificasse nel corso dei processi di immunizzazione attiva, ma anche di rispondere ad alcune questioni che Serra e Lodoli si erano proposte durante il loro lavoro e che non erano state risolte.

Abbiamo lavorato sui conigli, animali che meglio si prestano alla provocazione di queste sepsi sperimentali; ci siamo limitati per necessità di tempo alla inoculazione dello streptococco emolitico e dello stafilococco aureo, i cui ceppi ci vennero gentilmente forniti in parte dal Laboratorio batteriologico del nostro Istituto e in parte da quello del R. Istituto di Igiene; le emulsioni furono ottenute con stemperamento di un'ansata n. 1 e 2 delle rispettive patine in quantità variabile di soluzione fisiologica (indicata caso per caso); per i vaccini, in parte si usarono quelli del commercio (Vaccini Lancisi), in parte furono allestiti da noi stessi degli autovaccini, seguendo le tecniche già descritte da Serra e Lodoli; l'iniezione sia delle emulsioni che dei vaccini fu sempre praticata per via endovenosa nella vena marginale dell'orecchio.

L'alta virulenza dei ceppi di stafilococco aureo, fornitici in primo tempo, è stata causa, come si vedrà in seguito, della morte di molti conigli, prima che le ricerche potessero essere condotte a termine, o anche addirittura iniziate: abbiamo allora usato frazioni di soluzioni assai più diluite, o siamo passati ad altri ceppi.

Abbiamo provveduto noi stessi all'allestimento degli auto-vaccini, mediante emulsione in soluzione fisiologica fenicata al 5 % della patina batterica ottenuta per il passaggio dell'emocoltura in agar o agar-sangue; per l'inattivazione abbiamo tenuto l'emulsione a 60° per un'ora.

I conigli sono stati tenuti in gabbie pulite e ben areate, e nutriti con cibo sufficiente e sano: è stato controllato accuratamente prima della prova e durante questa la misura del peso e lo stato generale del coniglio: di quelli morti si è sempre fatta l'autopsia.

Prima di cominciare le nostre ricerche abbiamo ogni volta saggiato accuratamente e ripetutamente lo stato della resistenza leucocitaria; anche noi, come già Serra e Lodoli, abbiamo avuto occasione di osservare che la resistenza leucocitaria del coniglio, è, a parità di condizioni, inferiore a quella dell'uomo, perchè questa si aggira intorno alle 10 ore; e quella, come vedremo subito, intorno alle 6-7 ore.

A differenza di quanto fu fatto da quegli Autori che misurarono la resistenza leucocitaria 3, 6, 9 ore dopo il prelevamento nell'uomo e 2, 4, 6 ore nel coniglio, noi abbiamo calcolato la resistenza leucocitaria appena allestito il preparato e cioè circa un'ora dopo il prelevamento; poi dopo 3, 6, 9 ore; quindi le nostre tabelle non sono senz'altro confrontabili con quelle di Serra e Lodoli.

Ad ogni modo quando si tenga conto del diverso sistema di conteggio, si vedrà che la differenza dei risultati ottenuti è lieve, pur avendo nelle nostre ricerche ottenuto valori medi di resistenza leucocitaria normale leggermente superiori a quelli degli Autori su citati.

In quanto al ritmo delle inoculazioni, e ai dettagli della ricerca, essi sono stati modificati da caso a caso, e per ognuno di essi, il lettore ne troverà l'indicazione precisa.

La misura della resistenza leucocitaria è stata praticata col metodo della dott.ssa Forti, modificato secondo i consigli di Serra e Lodoli (v. per maggiori particolari il lavoro di questi AA.).

I GRUPPO DI RICERCHE.

Azione dei vaccini sugli animali sani.

Coniglio N. 1. — Maschio, peso Kg. 2,900. *Vaccino antitifico.*

6-II-1933: Prima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	30 %	20 %
» 12:	20 %	40 %	40 %
» 15:	5 %	25 %	70 %
» 18:	—	—	100 %

7-II-1933: Seconda resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	55 %	20 %	25 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	5 %	20 %	75 %
» 18:	—	—	100 %

9-II-1933: Iniezione nella vena marginale dell'orecchio di un cmc. di vaccino antitifico Lancisi (100 milioni): conteggio dei globuli bianchi prima della iniezione e poi successivamente di quarto d'ora in quarto d'ora, per sorprenderne le oscillazioni quantitative: in corrispondenza dell'acme della fase leucopenica prelevamento di un primo campione di sangue per la misura della resistenza leucocitaria; un secondo prelevamento è effettuato in pieno fase di leucocitosi.

Ecco lo schema delle ricerche e dei risultati:

Globuli bianchi:

prima della iniezione	7.000
dopo 15 minuti	5.600
dopo 30 minuti	3.200

Si preleva un primo campione (A):

dopo 45 minuti 7.500
dopo 60 minuti 9.600
dopo 75 minuti 12.000

Si preleva un secondo campione (B).

Campione A: Resistenza leucocitaria in fase di leucopenia:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 10:	30 %	30 %	40 %
» 13:	—	25 %	75 %
» 16:	—	—	100 %

Campione B: Resistenza leucocitaria in fase di leucocitosi:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 10,45:	60 %	20 %	20 %
» 13,45:	25 %	35 %	40 %
» 16,45:	5 %	25 %	75 %
» 19,45:	—	—	100 %

11-II-1933: Seconda iniezione endovenosa di vaccino antitifico (150 milioni). Conteggio dei globuli bianchi secondo la tecnica già descritta.

Globuli bianchi:

prima dell'iniezione 8.600
dopo 15 minuti 5.500
dopo 30 minuti 5.200

Prelevamento del primo campione (A):

dopo 45 minuti 8.000
dopo 60 minuti 15.000

Prelevamento del secondo campione (B).

Campione A: Fase di leucopenia:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 10:	40 %	20 %	40 %
» 13:	16 %	40 %	55 %
» 16:	—	20 %	80 %
» 19:	—	—	100 %

Campione B: In fase leucocitosi:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 10,30:	50 %	20 %	30 %
» 13,30:	35 %	25 %	40 %
» 16,30:	10 %	30 %	60 %
» 19,30:	—	5 %	95 %

15-II-1933: Resistenza leucocitaria di controllo:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	55 %	25 %	20 %
» 12:	35 %	25 %	40 %
» 15:	15 %	35 %	50 %
» 18:	—	10 %	90 %
» 21:	—	—	100 %

16-II-1933: Si ripete il controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	24 %	26 %
» 12:	27 %	30 %	43 %
» 15:	5 %	35 %	60 %
» 18:	—	10 %	90 %
» 21:	—	—	100 %

17-II-1933: Terza iniezione di vaccino antitifico (300.000.000).

Globuli bianchi:

prima del vaccino	11.000
dopo 15 minuti	6.000
dopo 30 minuti	4.000

Prelevamento del campione A:

dopo 45 minuti	100.000

Prelevamento del campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	20 %	20 %
» 12:	25 %	25 %	50 %
» 15:	—	—	100 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9,15:	70 %	15 %	15 %
» 12,15:	45 %	35 %	25 %
» 15,15:	15 %	35 %	50 %

20-II-1933: Quarta inoculazione del vaccino (500.000.000).

(Due minuti dopo l'iniezione il coniglio è colpito da violentissimo brivido cui segue una fase di abbattimento intenso che dura anch'esso pochi minuti).

Globuli bianchi:

prima della iniezione	12.000
dopo 15 minuti	7.800
dopo 30 minuti	14.000
dopo 45 minuti	25.000

Sorpresi della rapidità e dalla poca entità della deflessione leucocitaria non abbiamo potuto prelevare il campione A; abbiamo invece raccolto quello della fase leucocitaria che ha dato i seguenti risultati:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	20 %	20 %
» 12:	30 %	40 %	30 %
» 15:	10 %	40 %	50 %
» 18:	—	10 %	90 %
» 21:	—	—	100 %

21-II-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	10 %	40 %
» 12:	20 %	20 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

Il coniglio fa lasciato in riposo per due settimane al termine delle quali fu nuovamente saggiato la resistenza leucocitaria.

8-III-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	10 %	40 %
» 12:	10 %	50 %	40 %
» 15:	—	20 %	80 %
» 18:	—	—	100 %

A distanza di un mese viene, per l'ultima volta, ripetuta la ricerca:

6-IV-1933:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	10 %	50 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

È evidente dunque che, sotto l'iniezione del vaccino, si ha una violenta modificazione bifasica del numero dei leucociti che dapprima diminuiscono per tornare dopo breve tempo a raggiungere prima e superare poi i valori iniziali.

Senza addentrarci — almeno per ora — nelle intricate e contradditorie interpretazioni tentate di questo fenomeno, ci limiteremo a constatare che anche la resistenza leucocitaria si modifica per una oscillazione bifasica affatto parallela a quella numerica: infatti la fase della leucopenia è caratterizzata da una forte diminuzione della resistenza, mentre quella della leucocitosi si accompagna ad una netta ripresa della resistenza stessa.

Sotto l'azione dei vaccini la reazione leucocitaria ha dimostrato dapprima un aumento notevole e costante, poi una diminuzione, stabilizzandosi definitivamente intorno a valori medi, di poco inferiori a quelli dell'inizio.

CONIGLIO N. 2. — Maschio, Kg. 2.000. *Vaccino antistreptococcico.*

21-II-1933: Prima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	30 %	10 %
» 12:	20 %	40 %	40 %
» 15:	—	20 %	80 %
» 18:	—	—	100 %

22-II-1933: Secondo controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	20 %	20 %
» 12:	20 %	30 %	50 %
» 15:	—	20 %	80 %
» 18:	—	—	100 %

Il giorno seguente si inizia lo studio dell'azione dei vaccini; si inietta perciò, per via endovenosa, una prima dose di vaccino antistreptococcico Lancisi (125.000.000), facendo precedere e seguire la iniezione da conteggio in serie dei globuli bianchi.

23-II-1933: Inizio della vaccinazione:

Globuli bianchi:

prima della iniezione	10.000
dopo 15 minuti	8.000
dopo 30 minuti	6.700

Prelevamento campione A:

dopo 45 minuti	30.000

Prelevamento campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 8,45:	50 %	20 %	30 %
» 11,45:	18 %	32 %	50 %
» 14,45:	—	10 %	90 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9,15:	70 %	—	30 %
» 12,15:	40 %	30 %	30 %
» 18,15:	10 %	30 %	60 %
» 21,15:	—	20 %	80 %

26-II-1933: Seconda iniezione di vaccino (250.000.000).

Globuli bianchi:

prima della iniezione	6.000
dopo 15 minuti	2.000

Prelevamento campione A:

dopo 30 minuti 5.000
dopo 45 minuti 12.000

Prelevamento campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50%	10 %	40 %
» 12:	20 %	20 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	10 %	30 %
» 12:	30 %	30 %	40 %
» 15:	5 %	25 %	70 %
» 18:	—	10 %	90 %
» 21:	—	—	100 %

27-II-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	30 %	10 %
» 12:	35 %	30 %	35 %
» 15:	10 %	25 %	55 %
» 18:	—	20 %	80 %
» 21:	—	—	100 %

28-II-1933: Terza iniezione di vaccino (500.000).
Globuli bianchi:

prima della iniezione 7.000
dopo 15 minuti 5.500
dopo 30 minuti 2.100

Prelevamento campione A:

dopo 45 minuti 17.000

Prelevamento campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	20 %	40 %
» 12:	—	15 %	85 %
» 15:	—	—	100 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	40 %	30 %
» 12:	20 %	25 %	55 %
» 15:	15 %	25 %	70 %
» 18:	—	10 %	90 %
» 21:	—	—	100 %

3-III-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	20 %	40 %
» 12:	—	30 %	70 %
» 15:	—	—	100 %

Dopo sei giorni la prova è ripetuta.

9-III-1933: Secondo controllo della R. L.:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	25 %	35 %
» 12:	15 %	30 %	65 %
» 15:		10 %	90 %
» 18:	—	—	100 %

15-III-1933: Terzo controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	20 %	45 %
» 12:	20 %	30 %	50 %
» 15:	—	20 %	80 %
» 18:	—	—	100 %

Ricapitolando, l'iniezione endovenosa di vaccino ha dato in questo coniglio sano — anche qui prescindendo dalle oscillazioni di dettaglio — una diminuzione notevolissima della R. L. durata solo breve tempo e seguita da un ritorno alla norma che tradisce però, nel comportamento frazionato e orario dei vari tipi di mobilità, il persistere della diminuita resistenza leucocitaria.

Coniglio N. 3. — *Vaccino antistafilococco.*

3-III-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	30 %	20 %
» 12:	40 %	25 %	35 %
» 15:	10 %	30 %	60 %
» 18:	—	10 %	90 %

4-III-1933: Prima iniezione di vaccino antistafilococco (100.000.000).

Globuli bianchi:

prima della iniezione	7.000
dopo 15 minuti	6.000
dopo 30 minuti	3.500

Prelevamento campione A:

dopo 45 minuti	9.000
dopo 60 minuti	12.000

Prelevamento campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	40 %	25 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	20 %	20 %
» 12:	30 %	30 %	40 %
» 15:	10 %	35 %	55 %
» 18:	—	20 %	80 %
» 21:	—	—	100 %

7-III-1933: Seconda iniezione di vaccino (250.000.000):

Globuli bianchi:

prima della iniezione	8.000
dopo 15 minuti	5.500
dopo 30 minuti	4.200

Prelevamento campione A:

dopo 45 minuti 9.500
dopo 60 minuti 13.000

Prelevamento campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	30 %	40 %
» 12:	5 %	25 %	70 %
» 15:	—	10 %	90 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	10 %	40 %
» 12:	20 %	20 %	60 %
» 15:	5 %	25 %	70 %
» 18:	—	40 %	90 %

10-III-1933: Terza iniezione vaccino (500.000.000).

Il coniglio resta abbattuto per un certo tempo dopo l'iniezione; poi riprende:

Globuli bianchi:

prima della iniezione 9.000
dopo 15 minuti 7.600
dopo 30 minuti 4.000

Prelevamento campione A:

dopo 45 minuti 4.300
dopo 60 minuti 12.500

Prelevamento campione B.

Campione A:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	25 %	35 %	40 %
» 12:	—	20 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

Campione B:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	20 %	50 %
» 12:	15 %	25 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %
» 18:	—	—	100 %

13-III-1933: Seconda resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	25 %	35 %
» 12:	20 %	30 %	50 %
» 15:	5 %	25 %	70 %
» 18:	—	—	100 %

Per ragioni di indole varia, non ho potuto controllare le modificazioni della resistenza leucocitaria prima che fosse trascorsa una settimana:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	25 %	35 %
» 12:	30 %	20 %	50 %
» 15:	10 %	25 %	65 %
» 18:	—	10 %	90 %

Anche in questo caso, come nei conigli 1 e 2, la resistenza leucocitaria, dopo i vaccini, appariva alquanto diminuita: non essendo stato praticato alcun controllo della resistenza leucocitaria durante la vaccinazione non si può affermare che essa abbia dapprima mostrato una fuggevole elevazione; tuttavia questo sembra molto verosimile per analogia con gli altri casi.

Concludendo — possiamo dire in complesso — che, sotto le prime e più deboli dosi di vaccino, la resistenza dei leucociti accenna ad aumentare: persistendo nella vaccinazione e passando a dosi maggiori, la resistenza torna poi a diminuire, scendendo al disotto di valori iniziali, verso i quali infine ricomincia a salire, senza però di solito raggiungerli.

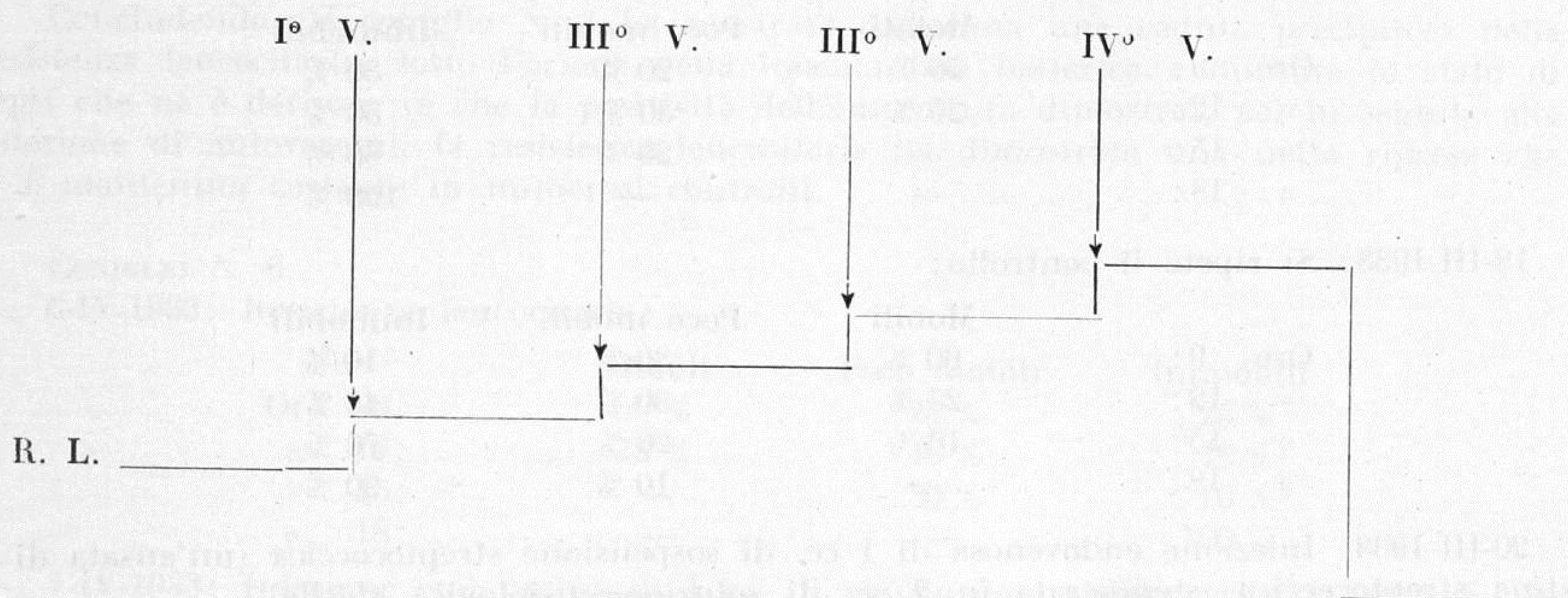


FIG. 1. — Schema delle modificazioni della R. L. sotto i vaccini.

CONCLUSIONI.

Sotto l'azione dei vaccini, iniettati per via endovenosa, la R. L. dei conigli sani presenta delle sensibili modificazioni; esse si distinguono in « immediate » e « a distanza ». Le « immediate » consistono in una caduta della R. L. durante la prima fase dello choc vaccinico e in una netta ripresa durante la seconda; le modificazioni del numero e della resistenza dei leucociti si svolgono dunque parallelamente.

In quanto alle oscillazioni che seguono a distanza l'azione dei vaccini, anche esse hanno tutto l'aspetto di una reazione bifasica nel senso che in un primo tempo, la R. L. aumenta e in un secondo, dopo le dosi più forti capaci di provocare uno choc grave, torna a diminuire, scendendo al disotto dei valori iniziali, verso i quali ricomincia infine a salire lentamente.

II GRUPPO DI RICERCHE.

AZIONE DI VACCINI DEL COMMERCIO (ETERO-VACCINI) SULLA R. L. DI CONIGLI SPERIMENTALMENTE INFETTI.

CONIGLIO N. 4. — Maschio, Kg. 1,900.

28-II-1933: Primo controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	40 %	20 %
» 12:	25 %	50 %	25 %
» 15:	10 %	20 %	70 %
» 18:	—	5 %	95 %

28-II-1933: Iniezione endovenosa di una ansata N. 1 di patina di stafilococco aureo in 2 cc. di soluzione fisiologica.

1-III-1933: Seconda iniezione.

2-III-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	—	10 %	60 %
» 12:	—	20 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

3-III-1933: Si preleva un campione di sangue per l'emocoltura che riesce positiva per lo stafilococco aureo.

L'animale muore il giorno dopo; all'autopsia: fegato aumentato di volume con ascessi multipli, ascessi nel rene, miocardio flaccido e giallastro.

CONIGLIO N. 5. — Femmina, peso Kg. 2,000.

18-III-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	20 %	30 %
» 12:	20 %	30 %	50 %
» 15:	—	20 %	80 %
» 18:	—	—	100 %

19-III-1933: Si ripete il controllo:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	60 %	30 %	10 %
» 12:	25 %	30 %	45 %
» 15:	10 %	20 %	70 %
» 18:	—	10 %	90 %

20-III-1933: Iniezione endovenosa di 1 cc. di sospensione streptococcica (un'ansata di patina streptococcica, stemperata in 2 cc. di soluzione fisiologica sterile).

22-III-1933: Seconda iniezione.

23-III-1933: Controllo della R. L.:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	15 %	45 %	40 %
» 12:	—	40 %	60 %
» 15:	—	5 %	95 %

24-III-1933: Secondo controllo:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	50 %	40 %
» 12:	—	30 %	70 %
» 15:	—	—	100 %

26-III-1933: Terza iniezione di emulsione streptococcica.

29-III-1933: Prelevamento di un campione di sangue per l'emocoltura; esso risulta positiva per lo streptococco emolitico.

15-IV-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	30 %	60 %
» 12:	—	20 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

5-IV-1933: Prima iniezione endov. vaccino antistreptococcico (100.000.000).

6-7-IV-1933: Seconda iniezione endov. vaccino antistreptococcico (250.000.000).

9-IV-1933: Terza iniezione endov. vaccino antistreptococcico (300.000.000).

10-IV-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	40 %	25 %
» 12:	25 %	35 %	40 %
» 15:	10 %	20 %	70 %
» 18:	—	15 %	95 %

12-IV-1933: Nuovo controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	25 %	40 %
» 12:	20 %	35 %	50 %
» 15:	15 %	20 %	65 %
» 18:	—	10 %	90 %

30-IV-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	45 %	35 %
» 12:	20 %	30 %	50 %
» 15:	15 %	25 %	60 %
» 18:	—	10 %	90 %

Concludendo: il coniglio N. 5 ha mostrato dapprima una caduta precipitosa della resistenza leucocitaria, sotto l'azione della inoculazione batterica e durante lo stato di sepsi che ne è derivato (e che la positività dell'emocoltura dimostra); poi in seguito alla iniezione di autovaccini, la resistenza leucocitaria ha dimostrata una netta ripresa che si è mantenuta costante in numerosi controlli.

Coniglio N. 6.

6-IV-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	25 %	25 %
» 12:	15 %	40 %	45 %
» 15:	—	30 %	70 %
» 18:	—	—	100 %

7-IV-1933: Iniezione endovenosa di 1 cc. di sospensione stafilococcica (1 ansa N.i in 3 cc. di soluzione fisiologica sterile).

9-IV-1933: Si ripete l'iniezione: resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	40 %	30 %
» 12:	—	20 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

Si preleva il sangue per l'emocoltura; l'animale muore durante la puntura. L'emocoltura è stata negativa.

Coniglio N. 7.

12-IV-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	30 %	30 %
» 12:	10 %	20 %	65 %
» 15:	—	10 %	90 %

11-IV-1933: Prima iniezione endovenosa di un'ansata N. 1 di stafilococco (1 cc. di sospensione stafilococco aureo diluita in 5 cc. di soluzione fisiologica sterile).

13-IV-1933: Seconda iniezione.

15-IV-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	—	40 %	60 %
» 12:	—	—	100 %

Si preleva un campione di sangue per l'emocoltura; essa dà risultato positivo per lo stafilococco aureo. Si allestiscono i vaccini.

16-IV-1933: L'animale muore, alla necroscopia le ghiandole del tessuto sottocutaneo addominale, appaiono ingrossate e molli; notevolmente aumentato di volume il fegato; miocardio flaccido; ascessi multipli della corteccia di entrambi i reni (1).

Coniglio N. 8.

16-IV-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	10 %	50 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

(1) Le localizzazioni renali sono assai frequenti nelle setticemie stafilococciche (Dyle).

16-IV-1933: Iniezione per via endovenosa di una sospensione stafilococcica (un'ansata N. 1 di stafilococco aureo stemperata in 5 cc. di soluzione fisiologica sterile).

18-IV-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	10 %	70 %
» 12:	5 %	15 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

20-IV-1933: Prima iniezione vaccino antistafilococcico (125.000.000).

Globuli bianchi:

prima della iniezione 11.500
dopo 15 minuti 18.000

Prelevamento campione sangue.

Terza resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	10 %	60 %
» 12:	10 %	20 %	70 %
» 15:	—	—	100 %

12-IV-1933: Quarta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	10 %	60 %
» 12:	25 %	20 %	75 %
» 15:	—	—	100 %

13-IV-1933: Seconda iniezione di vaccino antistafilococcico (250.000.000).

15-IV-1933: Terza iniezione di vaccino antistafilococcico (350.000.000).

17-IV-1933: Quarta iniezione di vaccino antistafilococcico (500.000.000).

19-IV-1933: Quinta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	30 %	50 %
» 12:	60 %	20 %	70 %
» 15:	—		100 %

Il coniglio appare abbattuto, rifiuta il cibo, è diminuito di peso; muore il 21-IV-1933.

Come lo schema dimostra, la vaccinazione iniziata 4 giorni dopo l'iniezione di una sospensione batterica abbastanza diluita (rispetto alle precedenti) ha determinato una lenta ma sensibile ripresa della resistenza leucocitaria che era caduta a valori notevolmente più bassi degli iniziali; senza tuttavia che il decorso della sepsi ne risentisse alcun beneficio.

III GRUPPO DI RICERCHE.

Azione degli autovaccini sulla reazione leucocitaria di conigli sperimentalmente infetti.

Coniglio N. 9. — Maschio, peso Kg. 1,850.

1-IV-1933: Reazione leucocitaria in condizioni normali:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	70 %	20 %	10 %
» 12:	40 %	40 %	20 %
» 15:	15 %	20 %	45 %
» 18:	—	—	80 %
» 21:	—	—	100 %

2-IV-1933: Secondo controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	80 %	10 %	10 %
» 12:	35 %	30 %	35 %
» 15:	10 %	40 %	50 %
» 18:	—	20 %	80 %
» 21:	—	—	100 %

3-IV-1933: Prima iniezione endovenosa di sospensione batterica (una ansa N. 1 di patina di stafilococco aureo stemperata in 2 cc. di soluzione fisiologica sterile).
5-IV-1933: Seconda iniezione di sospensione stafilococcica.
6-IV-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	30 %	50 %
» 12:	—	40 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

7-IV-1933: Si preleva un campione di sangue per l'emocoltura. Essa è negativa.
9-IV-1933: Terza iniezione endovenosa di sospensione stafilococcica.
11-IV-1933: Quarta iniezione id. id.
12-IV-1933: Controllo della resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	30 %	50 %
» 12:	—	25 %	75 %
» 15:	—	—	100 %

Il giorno seguente il coniglio è trovato morto nella sua gabbia.
All'autopsia subito praticata, si nota una tumefazione notevole del fegato, la milza non appare ingrandita, il miocardio è flaccido e giallastro.
Alla sezione dei reni si notano piccole raccolte ascessionali a livello della corteccia.

Coniglio N. 10. — Maschio, peso Kg. 1,900.
20-IV-1933: Resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	20 %	50 %
» 12:	15 %	25 %	60 %
» 18:	—	10 %	90 %

21-IV-1933: Prima inoculazione per via endovenosa di emulsione stafilococcica (un'ansata N. 1 stemperata in 50 cc. di soluzione fisiologica sterile).
22-IV-1933: Seconda inoculazione di una stessa dose di sospensione batterica.
23-IV-1933: Seconda resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	20 %	70 %
» 12:	—	20 %	90 %
» 15:	—	—	100 %

24-IV-1933: Si pratica un'emocoltura; essa riesce positiva; se ne allestiscono, con la tecnica descritta, gli autovaccini.
28-IV-1933: Terza resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	50 %	30 %
» 12:	5 %	20 %	75 %
» 18:	—	—	100 %

30-IV-1933: Prima iniezione autovaccino (1/2 cc.).
1-V-1933: Seconda iniezione autovaccino (1 cc.).
3-V-1933: Prima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	35 %	45 %
» 12:	—	30 %	70 %
» 15:	—	10 %	90 %

Il coniglio è molto abbattuto, ha il pelo arruffato, rifiuta il cibo.
5-IV-1933: Quinta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	25 %	30 %	45 %
» 12:	5 %	35 %	60 %
» 15:	—	20 %	80 %

7-V-1933: Morte del coniglio.

Si noti che sotto l'azione degli autovaccini, la resistenza leucocitaria ha dimostrato una evidente tendenza a tornare ai suoi valori iniziali; anzi, nell'ultimo controllo, essa li ha addirittura superati.

Ma la sepsi non ha per questo mutato il suo decorso.

Coniglio N. 11. — Albino, peso Kg. 1,850.

25-IV-1933: Prima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	50 %	20 %	30 %
» 12:	40 %	25 %	35 %
» 15:	15 %	25 %	60 %
» 18:	—	15 %	85 %

26-IV-1933: Iniezione di 1 cc. di una sospensione batterica (ottenuta dallo stemperamento di un'ansata N. 1 di patina di stafilococco in 10 cc. di soluzione fisiologica sterile).

27-IV-1933: Seconda resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	30 %	35 %
» 12:	15 %	40 %	45 %
» 15:	—	25 %	75 %
» 18:	—	5 %	95 %

28-IV-1933: Iniezione di stafilococco.

29-IV-1933: Terza resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	25 %	30 %	45 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	—	15 %	85 %
» 18:	—	—	100 %

Si inizia la cura con autovaccini, usando quello ottenuto dal coniglio N. 8 (v. questo) che era stato infettato con lo stesso ceppo batterico e ne era morto. Tali autovaccini erano stati preparati il giorno 20-IV-1933 e poi chiusi in fialetta.

30-IV-1933: Quarta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	25 %	45 %
» 12:	15 %	35 %	50 %
» 15:	—	20 %	80 %
» 18:	—	—	100 %

1-V-1933: Seconda iniezione di autovaccino (1 cc.).

2-V-1933: Quinta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	35 %	35 %
» 12:	15 %	40 %	45 %
» 15:	—	25 %	75 %
» 18:	—	—	100 %

3-V-1933: Terza iniezione autovaccino (1 1/2 cc.).

4-V-1933: Quarta iniezione autovaccino (1 1/2 cc.).

5-V-1933: Sesta rèsistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	40 %	25 %	35 %
» 12:	20 %	35 %	45 %
» 15:	5 %	35 %	60 %
» 18:	—	10 %	90 %

·7-V-1933: Settima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	45 %	25 %	30 %
» 12:	30 %	30 %	40 %
» 15:	5 %	40 %	55 %
» 18:	—	15 %	85 %

Il miglioramento della resistenza leucocitaria è dunque nettissimo e coincide con l inizio della autovaccinazione; anche le condizioni dell'animale sono tornate ottime.

Coniglio N. 12. — Femmina, peso Kg. 2,600.
28-IV-1933: Prima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	30 %	40 %	30 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

30-IV-1933: Seconda resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	35 %	30 %
» 12:	5 %	40 %	55 %
» 15:	—	15 %	85 %

1-V-1933: Iniezione endovenosa di 1 cc. di sospensione di stafilococco emolitico (1 ansata N. 1 in 10 cc. di soluzione fisiologica sterile).
2-V-1933: Seconda iniezione.
4-C-1933: Terza resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	30 %	50 %
» 12:	5 %	10 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

5-V-1933: Prelevamento della emocoltura; essa è positiva per lo streptococco emolitico; se ne allestiscono gli autovaccini.
10-V-1933: Quarta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	15 %	35 %	45 %
» 12:	—	40 %	60 %
» 15:	—	—	100 %

11-V-1933: Prima iniezione autovaccino antistreptococcico (1 1/2 cc.).
13-V-1933: Quinta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	30 %	60 %
» 12:	—	35 %	65 %
» 15:	—	—	100 %

15-V-1933: Seconda iniezione autovaccino (1 cc.).
17-V-1933: Terza iniezione autovaccino (1 1/2 cc.).
19-V-1933: Sesta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	35 %	55 %
» 12:	—	40 %	60 %
» 15:	—	—	100 %

20-V-1933: Quarta iniezione autovaccino (1 1/2 cc.).
22-V-1933: Quinta iniezione autovaccino (1 1/2 cc.).
24-V-1933: Sesta iniezione autovaccino (2 cc.).

26-V-1933: Settima iniezione autovaccino (2 cc.).
28-V-1933: Sesta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	15 %	40 %	45 %
» 12:	5 %	35 %	60 %
» 15:	—	5 %	95 %

28-V-1933: Ottava iniezione autovaccino (2 cc.).
30-V-1933: Nona iniezione autovaccino (2 cc.).
Settima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	20 %	35 %	45 %
» 12:	10 %	40 %	50 %
» 15:	—	20 %	80 %

I valori della resistenza leucocitaria sono tornati normali. L'animale è in ottime condizioni ed è cresciuto 200 gr. di peso.

Coniglio N. 13. — Maschio, peso Kg. 1,500.
8-V-1933: Prima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	35 %	45 %	20 %
» 12:	10 %	30 %	60 %
» 15:	—	10 %	90 %

10-V-1933: Prima iniezione di 1 cc. di sospensione batterica (una ansa N. 1 di stafilococco aureo, stemperato in 10 cc. di soluzione fisiologica sterile).
12-V-1933: Seconda iniezione.
13-V-1933: Terza resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	30 %	60 %
» 12:	—	25 %	75 %
» 15:	—	—	100 %

Si preleva l'emocoltura; essa risulta positiva per lo stafilococco aureo.
18-V-1933: Quarta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	5 %	30 %	65 %
» 12:	—	20 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

20-V-1933: Prima iniezione di autovaccino antistafilococcico (1 cc.).
22-V-1933: Seconda iniezione di autovaccino antistafilococcico (1 1/2 cc.).
24-V-1933: Quinta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	25 %	65 %
» 12:	—	30 %	70 %
» 15:	—	—	100 %

25-V-1933: Sesta iniezione di autovaccino (2 cc.).
26-V-1933: Sesta resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	30 %	60 %
» 12:	5 %	25 %	70 %
» 15:	—	—	100 %

La resistenza sembra dunque migliorare; ma il coniglio è abbattuto e il suo peso è diminuito.

28-V-1933: Settima resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	30 %	60 %
» 12:	5 %	20 %	75 %
» 15:	—	—	100 %

30-V-1933: Ottava resistenza leucocitaria:

	Mobili	Poco mobili	Immobili
Ore 9:	10 %	35 %	65 %
» 12:	—	20 %	80 %
» 15:	—	—	100 %

1-VI-1933: Obitus del coniglio.

Evidentemente, malgrado l'uso degli autovaccini, la resistenza leucocitaria si è mantenuta, dopo un accenno di miglioramento, al basso livello cui l'aveva ridotta l'inoculazione dei germi.

Concludendo: dei cinque conigli sperimentalmente infettati con sospensioni di stafilococco e di streptococco, uno (coniglio N. 10) è morto prima che si potesse iniziare il trattamento vaccinico.

Gli altri 4 sono stati sottoposti a iniezioni endovenose di autovaccino; due (11-14) sono morti, due (12-13) sono restati in vita, presentando anzi chiari segni di miglioramenti.

In tutti, fuorchè nell'ultimo, la resistenza leucocitaria ha mostrato una tendenza a risalire sotto l'azione di vaccini.

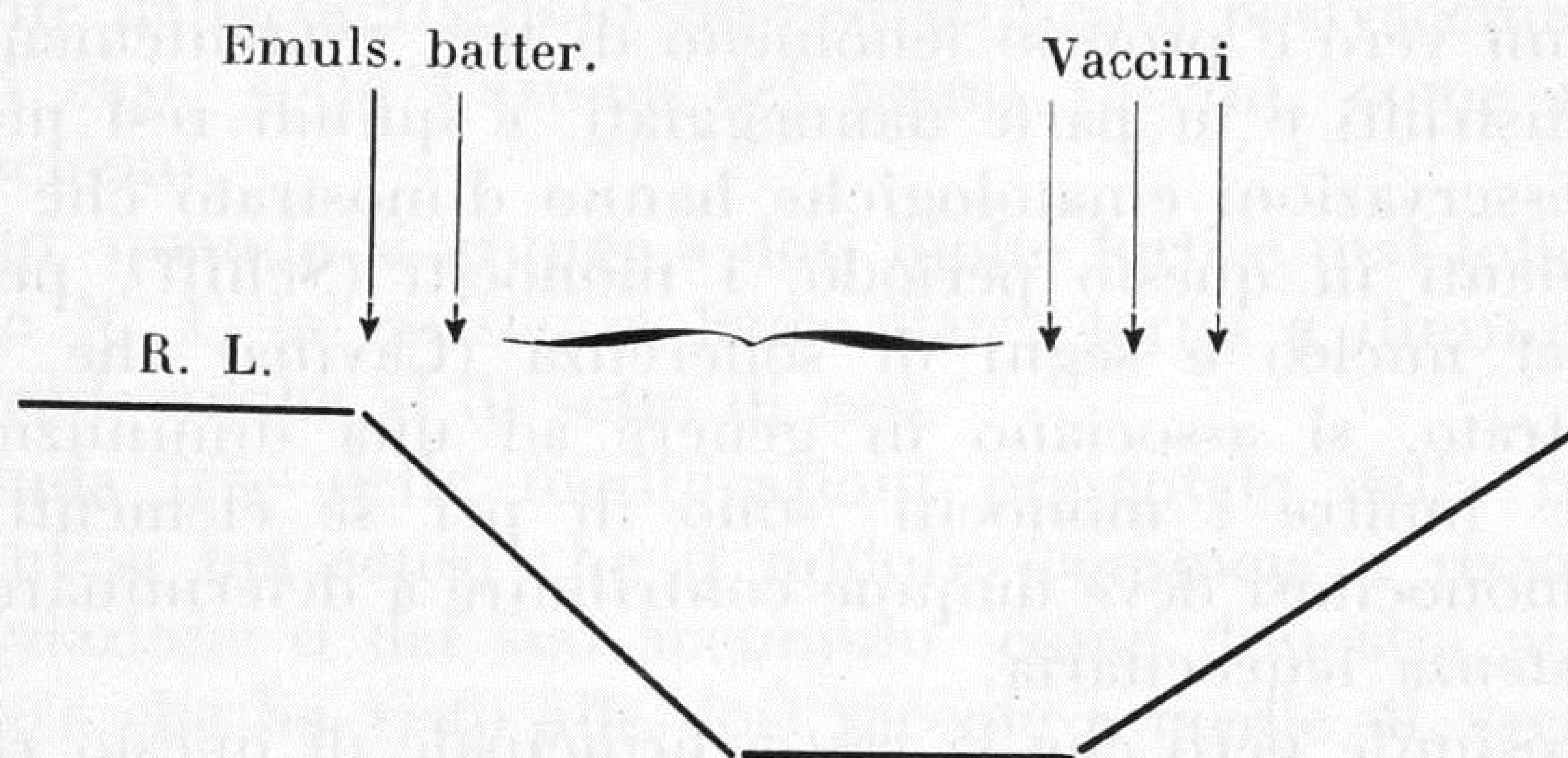


Fig. 2. — Schema dell'azione esercitata sui vaccini sulla R. L. abbassatasi in seguito alla iniezione di emulsioni batteriche.

Commento dei risultati.

Tra i fenomeni osservati nel corso delle nostre ricerche occorre anzitutto soffermarci sul singolare comportamento presentato dalla resistenza leucocitaria dei conigli sani sotto l'azione del vaccino.

È noto che, in seguito all'iniezione endovenosa di vaccino, si verifica una brusca oscillazione bifasica del numero dei leucociti circolanti, che dapprima diminuiscono nettamente, per risalire poi a valori normali e superiori alla norma; così appunto come si osserva nello choc emoclasico descritto da Widal e Abrani, e sotto l'azione in genere delle prtoeine eterogenee (Ling, Costa, Scully, Gow, Lange, ecc.).

La leucopenia post-vaccinica è stata oggetto di interpretazioni diverse: ma si è soprattutto parlato di leucopenia apparente per turbe vasomotorie seguite da modificazioni della distribuzione dei leucociti nel circolo e di leucopenia reale per leucolisi effettuantesi in circolo; questa seconda teoria è

stata particolarmente sostenuta da un gruppo di Autori italiani (Caronia, Auricchio, Gemma, Ronchi, Ritossa) e stranieri (Manoukhine, Policard e Likone Tchang) che l'hanno interpretata come un processo utile all'organismo nel senso che la distruzione dei leucociti permette la liberazione in circolo degli anticorpi in essi contenuti (Bachman, Pettersson, Wallbach, Levaditi, Witebsky e Komiya, Tiscornia).

Insieme colle variazioni numeriche, sono state studiate anche le modificazioni qualitative dei leucociti, la scomparsa degli eosinofili, l'aumento relativo dei linfociti, la comparsa degli elementi monocitoidi di origine reticolo-endoteliale; ma non è mai stato studiato, crediamo, il comportamento della Resistenza leucocitaria.

Nelle nostre osservazioni, noi abbiamo notato costantemente una forte diminuzione della R. L. in corrispondenza della fase di leucopenia, con un rapido ritorno alla norma, anzi sopra la norma, nella fase di leucocitosi immediatamente seguente: e quindi un perfetto parallelismo tra il numero di leucociti e la loro capacità di resistenza.

La diminuzione contemporanea del numero e della resistenza dei leucociti che si osserva nella prima fase della reazione vaccinica, non si può spiegare che ammettendo un notevole danno di questi elementi — il che varrà naturalmente a confermare le vedute di quegli Autori che sostengono l'esistenza di un vero e proprio fenomeno di lisi; evidentemente i leucociti sono in parte distrutti e in parte danneggiati, e quindi resi meno resistenti. Del resto, le osservazioni ematologiche hanno dimostrato che gli elementi bianchi dominanti in questo periodo, i monociti (Schiff), presentano vacuolizzazione del nucleo e segni di sofferenza (Cavina) che, come Philipsbarn ha dimostrato, si associano in genere ad una diminuzione del potere di resistenza; inoltre i monociti sono di per sè elementi poco resistenti; anche la monocitosi deve duqnue contribuire a determinare un abbassamento della resistenza leucocitaria.

È verosimile però che la causa principale di questo risieda appunto nel grave danno subìto dai leucociti circolanti, che vengono così falcidiati nel numero e minorati nella loro capacità di resistenza: una semplice modificazione nella loro distribuzione circolatoria non potrebbe spiegarne l'aumentata fragilità.

Sino a che punto questo « crollo della resistenza » sia responsabile della lisi, o sino a che punto per lo meno la mantenga e l'accentui, non è possibile dire con certezza.

Il significato biologico della intensa diminuzione della R. L. in fase leucopenica appare chiaro quando si ammetta che i leucociti siano « vettori di anticorpi » e che la loro distribuzione liberi in circolo sostanze immunitarie attive; si comprende allora come la diminuzione della R. favorendo la lisi dei leucociti costituisca un elemento favorevole alla difesa dell'organismo (v. anche Costanzi, Serra e Lodoli), e non faccia che accentuare quel carattere di finalità utile che è proprio, secondo quanto si è detto prima, di tutta la fase di leucopenia.

In quanto all'aumento parallelo del numero dei leucociti e della loro resistenza, colpisce soprattutto la differenza di questi dati con quelli raccolti da Serra e Lodoli nelle loro ricerche condotte l'anno passato in questo Isti-

tuto; questi Autori notando, nelle leucocitosi da stimolo batterico (iniezione di sospensioni strepto-e stafilo-cocciche) una leucocitosi associata a diminuzione della R. L., si erano posti la questione se la leucocitosi « perfettamente normale e sufficiente », come poteva determinarsi per stimoli abatterici, potesse accompagnarsi invece ad un aumento della Resistenza leucocitaria; è quello appunto che noi abbiamo trovato. La differenza tra i nostri e i loro risultati dipende probabilmente dal fatto che nel caso loro si trattava di soggetti malati e quindi incapaci di presentare una leucocitosi « sufficiente e sana », mentre nel caso nostro gli animali, essendo sani e in ottime condizioni, erano capaci di rispondere allo stimolo proteinico-abatterico con una leucocitosi « sufficiente, normale » formata cioè di elementi più resistenti.

Infatti Koskowky e Zakrensky hanno osservato che alla fine della fase di leucopenia che accompagna lo choc emoclasico e peptonico, e immediatamente prima della fase leucocitica, si ha la comparsa di un gran numero di leucociti giovani d'origine certamente centrale: essi sono l'indice più tipico della stimolazione degli organi leucoblastici, soprattutto del midollo, ed è naturale che il loro ingresso in circolo si accompagni ad una ripresa vivace della R. L.

È verosimile anche che appunto alla presenza di circolo di questi elementi più resistenti debba ricollegarsi l'aumento globale della R. L. che indipendentemente dalle oscillazioni immediatamente postvacciniche si è verificato in molti casi, sotto l'azione dei primi vaccini, come risulta dalle tabelle e dagli schemi.

Ma in seguito, quando si giunge a dosi molto forti e mal tollerate di vaccino (v. coniglio N. 1) la resistenza leucocitaria torna a diminuire, tocca i valori iniziali e cade anche al di sotto di essi.

Questa seconda fase delle modificazioni presentate dalla resistenza va probabilmente intesa nel senso che il midollo comincia a risentire dell'eccesso della stimolazione o del suo accumulo, come dimostra anche l'osservazione del Franza che ha visto alle dosi piccole e medie di vaccino seguire leucocitosi, e alle grandi leucopenia: onde si torna via via alla formazione di elementi meno resistenti. È probabile che anche questo fenomeno debba avere nei riguardi dell'organismo un significato di finalità utile connesso all'aumentato passaggio in circolo di prodotti immunitarii liberi.

In fondo non si tratta che di un ritorno a quello stato di aumentata fragilità che abbiamo sorpreso immediatamente dopo il vaccino, stato anormale, naturalmente, stato reattivo, stato « vaccinico »; ma non dannoso, bensì utile per i processi di difesa dell'organismo, tanto più se si pensi che i leucociti degli animali immunizzati posseggono un potere microbicida maggiore di quello dei leucociti normali (Pettersson, Bachmann, Wigodtschikoff e Manouillava).

In linea di massima, perciò, la R. L. negli organismi sani si modifica sotto l'azione dei vaccini in vario modo; da un lato lo choc vaccinico induce una oscillazione bifasica della resistenza in tutto parallela a quella del numero dei leucociti (reazione leucocitaria immediata); dall'altro, sotto l'influenza di una vaccinazione prolungata e indipendentemente dai mutamenti post-vaccini immediati, la R. presenta un aumento prima e una diminuzione poi dei suoi valori iniziali (reaz. leucocitaria a distanza). Ci sembra

quindi che si possano considerare in quest'ultima due periodi distinti: nel primo dominano i segni della stimolazione midollare, l'aumento del numero e della resistenza dei leucociti; nel secondo, la resistenza è in diminuzione e l'aumentata fragilità favorisce la lisi leucocitaria.

Il processo di difesa immunitario ha nel primo periodo un carattere di attività e di aggressività connesso all'esaltazione del potere di fagocitosi (Lumière); nel secondo invece è basato soprattutto sulla liberazione degli anticorpi d'origine leucocitaria e sull'aumento del potere immunizzante del siero.

Si tratta in fondo di due manifestazioni opposte di reazione leucocitica che pure concorrono entrambe allo stesso fine di difesa; nè può dirsi che il pericolo in cui la R. è maggiore sia più utile all'organismo di quello in cui la R. è minore.

Per quanto riguarda il meccanismo di queste modificazioni della R. L., noi riteniamo che la diminuzione che si osserva immediatamente dopo l'iniezione di vaccino sia con ogni probabilità di origine periferica, come quella che segue immediatamente alla inoculazione di germi (Serra e Lodoli): giacchè una così rapida caduta non potrebbe spiegarsi col meccanismo di un danno centrale.

In quanto alla leucocitosi della seconda fase e a tutte le modificazioni osservate a distanza, non c'è dubbio che esse abbiano un'origine centrale essendo ormai stato accertato che la vaccino-terapia eccita direttamente gli organi eritro- e leucoblastici (Boros-Leszler): di qui l'importanza dello stato del midollo e la sua influenza sui caratteri delle sue risposte agli stimoli.

*
* *

Con l'applicazione dei vaccini negli animali sperimentalmente infetti, si rientra in pieno campo patologico. Diciamo subito che alla iniezione endovenosa di emulsioni batteriche abbiamo visto seguire quelle stesse rapide cadute della resistenza che già Serra e Lodoli avevano notato nei loro animali, e che in condizioni analoghe sono riferite anche da Gay e Claypole, Gengon, Wallbach, ecc.

Codesto aumento di fragilità, probabilmente anch'esso dovuto all'azione delle tossine stafilo- e streptococciche (Gengon, Nagayama Kandyba e Sandowsky, Tamaki) costituisce un fattore utile ai processi di difesa, nel senso che favorisce la liberazione delle sostanze di difesa endoleucocitarie (Wallbach, Serra e Lodoli) le cosidette endolisine di Pettersson.

L'iniezione endovenosa dei vaccini, negli animali così trattati, ha costantemente provocato una ripresa della Resistenza leucocitaria dai bassi valori in cui era caduta sotto l'iniezione delle emulsioni di germi, sino a raggiungere valori superiori a quelli iniziali; solo nel caso XIV non si ebbe che un accenno di ripresa seguìta poi da una nuova ricaduta.

Nell'azione del vaccino su animali infettati noi dobbiamo vedere, sempre restando strettamente nel campo della R. L., il contrasto di due forze contrarie, entrambe capaci di modificarla, ma in senso perfettamente contrario: giacchè mentre le emulsioni batteriche l'abbassano, i vaccini, almeno in primo tempo, la elevano: e l'urto delle due opposte influenze si verifica proprio nel midollo osseo, giacchè mentre le sepsi strepto- e stafilococciche sperimentali determinano gravissime lesioni midollari a carattere degenerativo

(Tong, Barta, Schilling, Naegeli) i vaccini agiscono stimolando appunto il midollo. Si comprende quindi come solo un midollo non gravemente offeso riesca a rispondere allo stimolo della vaccinoterapia, con la formazione di una leucocitosi sufficiente, cioè fornita di elementi dotati di resistenza normale od elevata; e come perciò, in fondo, l'intensità della infezione sperimentale condizioni almeno in parte le oscillazioni di ripresa della resistenza leucocitaria sotto l'uso dei vaccini.

Infatti quanto le condizioni del midollo siano così compromesse da non consentire una simile stimolazione l'azione dei vaccini rimarrà nulla o non provocherà, come nel caso XIV, che un leggero accenno all'aumento della resistenza. Ne consegue che l'intervento della terapia vaccinica può essere insufficiente a modificare la R. L. quando la si applichi tardivamente permettendo così all'infezione di approfondire il suo danno midollare.

Nel coniglio XII, l'autovaccino fu iniziato alla distanza di poco più di 24 ore dalla seconda inoculazione di stafilococco: l'animale superò la sepsi sperimentale.

Nel coniglio IX, infettato con stafilococco, e in quelli XI e IV pure infettati con lo stesso ceppo, furono fatti passare intervalli rispettivamente di 4 e di 8 giorni, prima di iniziare la vaccinazione: tutti e tre morirono.

Naturalmente non si deve attribuire a questo fattore del tempo un'importanza assoluta: basterà notare come nel coniglio V e nel XIII, infettati con streptococco, e iniettati con vaccino 8-9 giorni dopo, l'esito fu favorevole.

Ma il ceppo di stafilococco da noi usato era notevolmente più virulento di quello dello streptococco: ecco quindi un altro elemento, quello della « virulenza del germe » che influisce sulle oscillazioni vacciniche della R. L. durante la vaccinoterapia (1).

Per quanto riguarda il rapporto tra decorso della sepsi sperimentale e comportamento della R. L. sotto i vaccini, dobbiamo confermare di non aver trovato, nelle nostre osservazioni, elementi che permettano di conferire al comportamento della R. L. un preciso significato prognostico.

È vero infatti che nei conigli venuti a guarigione, V, XII e XIII, la curva della R. L. sotto l'azione dei vaccini manifestò una evidente ripresa, così da potersi sovrapporre in pieno a quello che è il suo andamento abituale nei casi in cui superata una crisi, la malattia tende alla guarigione (v. Philipsborn, Serra e Lodoli) ma è anche vero che nei conigli IX e XI, in cui la sepsi condusse all'obitus, si ebbe ugualmente una netta ripresa della R. L.: e solo nel coniglio XIV, anch'esso morto, la R. L. non portò alcun miglioramento, malgrado l'uso dei vaccini. Si potrebbe osservare che il miglioramento della R. nel caso IX non fu marcato come negli altri, venuti a guarigione: ma d'altra parte nel caso XI il miglioramento fu netto e, in fondo, non si può basare su piccoli dettagli il confronto dei risultati di un metodo come questo, cui si deve lasciare, come sempre in biologia, una certa ragionevole latitudine d'interpretazione.

Dovremo dire piuttosto che le modificazioni della resistenza dei leucociti non condizionano da sole la prognosi. In fondo la maggiore importanza

(1) Naturalmente le nostre osservazioni si riferiscono esclusivamente ai ceppi usati nel corso delle nostre ricerche.

nei processi di difesa dell'organismo va attribuita oggi al sistema reticolo-endoteliale, ed i leucociti, se certamente contribuiscono alla formazione degli anticorpi, hanno, rispetto a quello, una funzione meno importante (Benassi, Boros e Leszler, Ding). È perciò probabile che, nei casi in cui il favorevole comportamento delle reazioni leucocitarie non è riuscito a far superare la sepsi, i maggiori meccanismi di difesa non siano stati in grado di collaborare allo stesso fine.

Conclusioni.

1) In un gruppo di conigli sani sono state iniettate per via endovenosa dosi progressivamente salienti di vaccini diversi (antitifico, antistreptococcico, antistafilococcico).

2) Ad ogni iniezione la R. L. ha risposto immediatamente con una oscillazione bifasica di diminuzione prima e di aumento poi.

3) Le oscillazioni della resistenza si sono dimostrate perfettamente parallele a quelle del numero dei leucociti, nel senso che la fase di resistenza diminuita si accompagnava a leucopenia, e quella di R. aumentata a leucocitosi.

4) Questo parallelismo non si riscontra mai negli animali affetti da infezioni sperimentali, in cui anzi il numero dei leucociti e la loro R. si comportano in modo inversamente proporzionale come hanno dimostrato Serra e Lodoli, in questo Istituto: la differenza dipende probabilmente dalla capacità funzionale del midollo di reagire o no agli stimoli sperimentali, con la formazione di elementi sani e resistenti.

5) Indipendentemente da queste oscillazioni immediate, la R. L. presenta, durante la vaccinoterapia, dapprima un aumento poi una diminuzione dei suoi valori iniziali: il primo fenomeno si accompagna probabilmente ad una esagerazione del potere fagocitario dei leucociti, il secondo ad un passaggio in circolo degli anticorpi contenenti entro i leucociti e liberatisi in seguito alla lisi di questi; entrambi sono ugualmente utili alla difesa dell'organismo.

Ne consegue che il carattere della cooperazione leucocitaria al meccanismo della immunità va mutando man mano che si proceda nella vaccinoterapia.

6) In un secondo gruppo di animali sperimentalmente infettati con iniezioni endovenose di sospensioni stafilo- e streptococciche sono stati iniettati per via endovenosa vaccini del commercio; in un terzo gruppo sono stati iniettati autovaccini.

7) Sotto l'azione dei vaccini, la R. L. che era precipitosamente caduta dopo l'inoculazione delle sospensioni batteriche, è risalita verso valori normali: a questo aumento non deve però attribuirsi un deciso significato prognostico, nel senso che esso non ha impedito, in alcuni casi, l'esito fatale.

La virulenza del ceppo batterico di cui fu praticata la iniezione, la durata dell'intervallo lasciato trascorrere tra l'infezione sperimentale e l'inizio della vaccino-terapia e, probabilmente, l'intervento del S. R. E. hanno per la prognosi una notevolissima importanza; ad ogni modo la vaccinazione si è dimostrata tanto più utile quanto più precoce era stato il suo inizio.

Roma, luglio 1933-XI.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento della Resistenza Leucocitaria nei conigli sani, o previamente infettati, sotto l'azione dei vaccini; esposti i risultati raggiunti, ne discutono il significato nei riguardi dei processi di difesa e d'immunità.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bachmann. *Sur la présence de substances spécifiques chez les leucocytes dans l'immunité anti-infectieuse.* Sch. Méd. Ac., genn. 1919.
2. Bachmann, Erdström, Grahs, Hultgren e Price. *Teneur du sang du lapin en plaquettes et en globules blancs.* Cr. Soc. Biol., XCI, 1924.
3. Benassi. *Organi ematopoietici, sistema reticolo-endoteliale e sostanze immunizzanti.* Arch. Clin. e Soc. Med., 2, 1926.
4. Boros Lekler. *Ueber die Bedeutung der Granulozyten bei der Antikörperbildung.* Zeit. Ges. Exp. Med., LXXVIII, 1931.
5. Cavina. *Influenza della terapia stomosinica antitifica endovenosa nell'aspetto della formula leucocitaria.* La Rif. Med., n. 29, XLVII, 1931.
6. Cheng. *Leucocyte counts in Rabbits.* Amer. Journ. of Hyg., vol. 11, 1930.
7. Costa, Boyer, Guy. *A propos du méchanisme de la vaccinothérapie.* C. R. Soc. Bioy., Paris, XCI.
8. Costanzi. *Sulla sopravvivenza dei leucociti nei tifosi con particolare riguardo al titolo di agglutinazione nel sangue.* Il Policl., Sez. Med., 1928.
9. Dyle. *On the passage of the Staphylococcus aureus through the Kidney of the rabbit.* Journ. of Path. a. Bacth., t. XXVI, 1923.
10. Fiessinger. *Les ferments leucocytaires.* Strasb. Méd., 19, 1925.
11. Forti. *Sulla resistenza dei leucociti dell'uomo fatti sopravvivere nel sangue puro o diluito con soluzioni ipoipertoniche di NaCl.* Boll. Soc. It. Biol. Sper., vol. VI, I, 1929.
12. Forti, Simonelli, De Vincentis. *Un nuovo metodo per lo studio della resistenza leucocitaria e la resistenza dei corpuscoli bianchi.* Bull. e Atti R. Acc. Med., Roma, 1931.
13. Franza. *Influenza della leucocitosi sperimentale nella formazione di anticorpi.* Boll. Soc. It. Biol. Sper., 2, 903-909, 1927.
14. Id. *Sulle variazioni del numero dei leucociti nei conigli normali e vaccinati in rapporto alla iniezione sottocutanea di varie dosi di vaccino antitifico.* La Rif. Med., XLVI, 34, 1928.
15. Gay e Claypole. *Specific and Extreme Hyperleukocytosis following the Iniection of Bacillus typhosus in Immunized Rabbits.* Journ. Am. Med. Ass., LX, 1913.
16. Gengou. *Contribution à l'étude de la lyse des cellules sanguines par la staphylotoxine.* Ann. Soc. Past., 48, 1932.
17. Gogin. *Der Einfluss der Diphterie- und der Tetanustoxins auf die phagocytische Tätigkeit der Leucocyten.* Journ. de Microb., vol. 5, n. 3, 1925.
18. Gow. *Concerning Protein Schock in intravenous Vaccine Therapy.* St. Barth. Hosp. Journ., vol. XXV, 1919.
19. Herz. *Das weisse Bluthild bei der Pockenschutzinpfung.* Z. Kinderh., 50, 1930.
20. Kandyba, Sandowski. *Streptococcic toxin and antivirus; leucotoxic property of streptococcic toxin.* C. R. Soc. Biol., Paris, p. 8, 1929, 100, pag. 495.
21. Koskowski e Zakrewsky. *Recherches sur les globules blancs du sang au cours du choc hémoclasique et péptonique.* Ibid., vol. XCVI, 1927.
22. Kunin. *Weitere Untersuchungen über Leukocytensenkung und ihre klinische Verwertung.* Zeit. f. Kl. Med., 107, 1928.
23. Joly e Saragea. *Sur la leucopénie du choc thérmique.* C. R. Soc. Biol., LXXXVIII, 1923.
24. Jung. *Sur le méchanisme de la leucopénie.* Ann. de Phys., 7, 1931.
25. Lange. *Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Leukocyten nach Injektion von Bakterienxtrakten.* Deut. Arch. f. Klin. Med., XCIV, 1908.
26. Levaditi. *Les bactériolysines leucocytaires dans leurs rapports avec l'alexine.* Bull. Soc. Pasteur, t. XII, 1914.

27. Ling. *The mechanism of reaction of non specific proteic agents in the treatment of disease.* Arch. of int. Med., vol. XXXV, 1925.
28. Lumière e Grange. *Leucocytose artificiellement provoquée.* Soc. de Phys. et path. gén., n. 3, vol. XXVIII.
29. Manoukhine. *La léucocytolyse base de la lutte antodifensive.* Soc. Phys. et Path. gén., t. XXIII.
30. Manwaring. *The Nature of the Bactericidal Substances, in Leucocytic Extract.* J. exp. Med., vol. XVI, 1912.
31. Nakayama. *On the toxin for leukocytes produced by streptococci (Streptoleukocidin).* Soc. of inf. dis., t. XXVII, 1920.
32. Pettersson. *Ueber den Verlauf der durch Serum und durch Leukocytenxtrakt hervorgerufenen Bakteriolyse.* Zeit. f. Imm., XXVI, 1917.
33. Id. *Sur les conditions de la bactéricidie provoquée par les substances léucocytaires chez l'animal.* Ann. Past., XXII, 1918.
34. Pittaluga E. G. *Des variations leucocytaires chez les vaccinées par le B. C. G.* Rev. Méd. Barcellona, ott. 1929.
35. Ritossa, *Le leucolisine nei processi immunitari e nutritivi.* La Pediatria, 16, 1926.
36. Ronchi e Sabatini. *Sulla presenza di leucolisine nel siero di sangue dei bambini colpiti da malattia con leucopenia.* Il Policl., Sez. Med., ott. 1923.
37. Schiff. *Le mononucléose hémoclasique.* C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922.
38. Scully. *The reaction after intravenous injections of foreign proteins.* Journ. Am. Med. Ass., vol. LXIX, 1917.
39. Serra e Lodoli. *La resistenza leucocitaria nella sepsi.* Policl., Sez. Med., 1932.
40. Tanaky. *Experimental researches on staphylosin and leucidin of pathogenic staphylococci*, 21, 1928.
41. Tiscornia. *Azione speciale dei leucociti nelle reazioni immunitarie.* Rif. Med., n. 9, XXXVII, 1921.
42. Tangs. *The effects of hemolytic streptococci on the blood and hemopoietic organs of rabbits.* Journ. of inf. dis., XXIX, 1921.
43. Vedder. *Das Blutbild des Kaninchens.* Zeit. ges. exp. Med., LXXIII, 1930.
44. Wallach. *Lie Leukocytose nach parenteraler Zufuhr von artfremden Eiweiss.* Zeit. ges. exp. Med., 82, 1932.
45. Wallbach. *Die bakterielle Leukocytose des Kaninchens.* Zeit. f. ges. exp. Med., Bd. 82, 1932.
46. Widal Abrami, Brissaud. *Etude sur certains phénoménes du choc observés en clinique; signification de l'hémoclasie.* Presse Méd., 1920.
47. Wigodtschikoff e Manouillava. *Sur la paraphagocytose.* Ann. Ist. Past., febb. 1930.
48. Witebsky e Komiya. *Ueber Leukocyten-Antikörpen.* Zeit. f. Imm., Bd. LXVII, 1930.
49. Wright. *Sur la production de substances bactéricides non specifiques an moyen des vaccins antistaphylococciques et antistréptococciques, in vivo et in vitro.* C. R. Ac. Soc. Biol., CLXVII, 1918.

IV.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE E CONTAGIOSE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. TOMMASO PONTANO.

Etiologia della parotite epidemica.

Ricerche sperimentali

per il dott. FILIPPO ROCCHI, aiuto.

Esaminando la letteratura sull'eziopatogenesi della parotite epidemica emerge chiaramente come tutte le ricerche e le acquisizioni sull'argomento siano inquadrabili in tre grandi gruppi: in un primo blocco di lavori si cerca e si trova l'agente di questa malattia tra gli schizomiceti, un cocco od un batterio, in un altro gruppo si discute intorno ad uno spirocheta, in un terzo gruppo gli AA. si occupano di dimostrare l'esistenza di un virus filtrabile.

Questa classificazione lungi dall'essere artificiosa e schematica, risponde mirabilmente anche se si considera la data dei lavori stessi: all'epoca delle grandi scoperte batteriologiche appartiene il primo gruppo: quando ogni malattia infettiva sembrava trovare il suo agente in uno schizomicete anche gli orecchioni ebbero il loro batterio.

In epoca più moderna è entrato nella convinzione comune il concetto del virus filtrabile parotitico che domina tutt'ora dopo la breve parentesi dello spirocheta.

Il gruppo delle ricerche che ha avuto per scopo o per risultato la scoperta dell'agente della parotite nella figura di un batterio, cocco o bacillo che fosse, è molto numerosa. Però i lavori in argomento sono quasi tutti piuttosto antichi ed hanno perduto al giorno di oggi buona parte della loro primitiva importanza; se gli ultimi non sono posteriori al 1913-1919, il grosso di questi lavori appartiene ad un periodo anteriore.

Non occorre dilungarsi sulle ricerche di Cousin (1869), Colin (1876), Müller, Merlin che hanno un valore esclusivamente storico. Capitain e Charrin (1881) durante una epidemia isolarono dalla saliva e dal sangue di individui affetti due sorta di germi: bacilli e cocchi. A questi ultimi diedero valore eziologico in quanto lì ritrovarono anche nel liquido proveniente dalla puntura della parotide e del testicolo orchitico (elementi rotondi del diametro di 1-1,5) accoppiati, mobili, gramnegativi; le inoculazioni ebbero esito negativo.

Successivamente Pasteur (1882) trovò bacilli e cocchi nel sangue, nella saliva, e nell'urina. Vedrenes contemporaneamente confermò i reperti di

Capitain e Charrin. Ollivier (1885) in tre ammalati isolò dalla urina e dalla saliva bacilli e cocchi che non riuscì ad isolare da materiali di persone normali ed ai quali diede valore eziologico. Netter (1885) isolò dal sangue e dal succo parotideo dei micrococchi in un parotitico con contemporanea... endocardite. Bordas (1889) isolò da molte salive un bacillo immobile, rigonfio alle estremità al quale dette nome di bac. parotitidis Laveran e Catrin (1893) trovarono un diplococco nel sangue; Feré e Bousquet (1895) in 17 malati trovarono nel sangue un diplococco, nella saliva un diplostreptococco che coltivato in infuso di parotide di bue, su siero umano liquido, e nelle vecchie brodocolture assume la forma di un diplococco. Per gli AA. tale germe, ospite abituale della bocca, raggiungerebbe al momento opportuno lo Stenone, arriverebbe alla parotide, vi si moltiplicherebbe in forma di diplococco ed entrato finalmente in tale forma nel sangue vi provocherebbe le localizzazioni nei vari organi (!!)

Più organiche sono le ricerche di Mecray e Walsch (1896): dopo una detersione ed una presumibile disinfezione dello sbocco dello Stenone sulla papilla, introducevano nel dotto un filo di seta che poi serviva per la semina sui terreni d'isolamento: ottenevano streptococchi ed un particolare diplococco che venne anche ritrovato 6 volte su 8 emocolture. Tale diplococco al quale ripetevano l'origine della parotite, dava su Agar piccole colonie rotonde, lucenti, a sviluppo molto lento, fluidificava la gelatina, cresceva su patata, coagulava il latte.

Mentre Letzerich (1895) isolava dal sangue e dall'urina un bacillo corto e tozzo, a colorazione elettiva bipolare, Bein e Michaelis, due anni dopo, in 16 casi ottennero dalla saliva prelevata dal dotto di Stenone mediante sonde di vetro un diplostreptococco simile in tutto a quello descritto da von Leyden. Tale germe isolarono anche dal pus di due ascessi parotidei (?) e in un caso dal sangue grampositivo, mobilissimo, della grossezza di 1-1,5 μ cresce in colonie rotondeggianti, trasparenti, in brodo dà precipitato fioccoso, fluidifica la gelatina, coagula il latte. Non è patogeno per i conigli, cavie, gatti, cani, topi bianchi.

Laveran riconfermò l'esistenza di questo diplostreptococco e così pure Pick, mentre nello stesso anno (1897) Craig isolò un diplobacillo.

Bousquet e Boudeaud (1901) dalla saliva cateterizzata di due cani che secondo loro erano affetti da orecchioni spontaneamente contratti dai loro padroni, ottennero il diplostreptococco. Veramente notevole è il lavoro di Teissier e Esmein (1906) che riconobbero l'agente della parotite in un diplococco che isolarono 33 volte su 45 emoculture, 9 volte su 10 semine di saliva, una volta nel muco faringeo, in una stenonite, in un ascesso gluteo, in un liquor di meningite parotitica. Tale diplococco è gram positivo, isolato o a catena, cresce bene nei terreni comuni con caratteri particolari. Esso si agglutina a 37° dopo 1-24 h in presenza di siero di malati nella proporzione di 1:50-100. In concordanza con gli insuccessi degli altri AA. esso non è patogeno per le cavie ed i conigli; però, forti dosi (2-4 cc.) di brodocultura virulentata da passaggi, inoculata nel peritoneo, uccide le cavie in 24-48 h, i conigli in qualche settimana per peritonite purulenta.

L'infezione sarebbe trasmissibile per via orale. In 7 conigli avrebbero ottenuto orchite.

Korentschewsky (1907) in 42 malati trovò nell'essudato parotideo 21 volte, nel sangue 6 volte e nella saliva un diplococco esattamente identico a quello di Teissier ed Esmein come constatò paragonandolo con uno stipite fornitogli da questi AA. Isolò presunte tossine innocue per cavie, conigli, cani. Consiglia la agglutinazione come buon mezzo diagnostico anche nella proporzione di 1:10 (!). È innocuo per gli animali a dosi ordinarie, è letale a grandi dosi (6 cc. nel peritoneo delle cavie, 10 cc. nei conigli). Herb (1908) nel cuore e nei tessuti di un parotitico morto trovò un diplococco grampositivo. Misone (1908) (citato da Luschi) su 43 malati ebbe 39 esiti negativi dalle emoculture, in solo 4 casi isolò svariati cocchi: Luschi (1909) studiò 24 casi di una epidemia militare: su 16 emoculture isolò 10 volte e su 8 colture dal liquido di puntura della parotide 4 volte un diplococco esattamente uguale a quello di Bein e Michaelis, Teissier ed Esmein, Korentschèwsky, esso differiva da quello di Capitain e Charrin e di Laveran e Catrin, perchè grampositivo e fondente la gelatina. Ben è vero che Carrière lo trovò alcune volte grampositivo ed altre negativo. Merelli (1912) in 8 parotitici praticò l'emocoltura e 2 volte esaminò liquido della vaginale di orchitici; ebbe 4 risultati positivi nel primo caso e tutti e due positivi quelli del secondo: si trattava di un diplococco tetrageno non patogeno per gli animali uguale a quello di Luschi, Bein, Michaelis ecc. Ottenne agglutinazioni positive al tasso di 1:500; la deviazione del complemento rispose 5 volte su 8. Per questo A. la parotite sarebbe una sepsi a localizzazioni da tetrageni. Grande (1913) avrebbe trovato nel secreto tonsillare e nel muco del palato molle di parotitici un diplococco simile a quello di Fraenkel al quale attribuiva importanza etiologica. Haden (1919) in 5 casi isolò dal sangue, dal liquor e dalle linfoghiandole un diplococco grampositivo, che inoculato nel testicolo di conigli, diede una orchite grave in 10ª giornata; per questo A. il diplococco in questione sarebbe l'agente della parotite.

Una grossa parentesi fra queste ricerche etiologiche venne aperta nel 1925 da Kermorgant che avrebbe dimostrato nel secreto mucofaringeo dei colpiti da orecchioni una spirocheta a cui diede valore di agente causale. Tale spirocheta coltivabile in anaerobiosi in terreni a base di siero di cavallo, in simbiosi obbligatoria con un bacillo, avrebbe una fase granulare filtrante per Chamberland L. 2 ed L. 3. Il centrifugato di saliva contenente questo spirocheta inoculato nella parotide, nel dotto di Stenone e nel testicolo di scimmie riprodurrebbe una malattia *sui generis;* ugualmente patogena sarebbe la sua cultura inoculata nei conigli. Kermorgant avrebbe anche dimostrato agglutinine specifiche verso la spirocheta nel siero di malati. La parotite sarebbe per tale A. una spirochetosi a punto di partenza boccale che si propagherebbe alle ghiandole salivari lungo i canalicoli escretori (canalicolite ascendente); essa sarebbe capace di assumere gli aspetti di una spirochetemia secondaria con localizzazioni cliniche multiple.

Nel 1926 Zoeller confermò l'esistenza di questa spirocheta nel liquido di lavaggio boccale pur non trovandola nel liquido di puntura della ghiandola. Bénard la avrebbe ritrovata nel liquor di parotitici. Ma successivamente Sabrazés e Broustet (1927) e Mirone e Reitani (1929) ne smentirono il reperto

come individualità patogena. Nel 1930 Pontano mentre isolò ripetutamente dalla saliva boccale di parotitici una spirocheta tipo Kermorgant, non la isolò che una sola volta dalla saliva prelevata in numerosi casi dal dotto di Stenone; non l'ottenne mai dal liquido di puntura delle ghiandole parotidee. Pontano ritiene che la spirocheta di K. sia una delle tante ospiti banali della cavità boccale.

Rocchi (1933) su 146 campioni di saliva prelevati dal dotto di Stenone non vide mai la spirocheta, e così pure nel succo di 15 parotidi ammalate, di 6 testicoli orchitici ed in altro materiale proveniente da parotitici; non l'ha mai rinvenuta in 6 biopsie di ghiandola salivare alla indagine batterioscopica, istologica, culturale.

Allo stato attuale delle conoscenze la spirocheta di Kermorgant non deve considerarsi l'agente patogeno della parotite.

Per contro di grande importanza sono le ricerche indirizzate sulla direttiva dell'esistenza di un virus filtrabile.

I due primi studi sulla filtrabilità del virus parotitico costituiscono una priorità italiana. Il primo a prospettare l'ipotesi della esistenza di un virus filtrabile parotitico fu Granata fin dal 1908, quando ancora era in pieno la fioritura dei lavori sul diplostreptococco. Questo studio di avanguardia che viene citato quasi sempre con una indicazione bibliografica errata, e la cui memoria originale è introvabile, rappresenta il punto di partenza di tutte le moderne ricerche sull'argomento. Granata adoperò come materiale virulento la saliva di malati in acme della malattia emulsionata in mortaio d'argento e d'agata, filtrata per Berkefeld W., e adoperò come animale il coniglio inoculandolo nelle vene, sotto pelle, in piena ghiandola parotide, sulla cornea mediante il contatto prolungato alla Negri. Le inoculazioni nella vena e nella ghiandola diedero febbre per tre giorni, quelle sottocutanee e nella ghiandola diedero tumefazione durevole, indipendente della pelle e della ghiandola. Nelle cellule della cornea Granata avrebbe visto al paraboloide ammassi di granulazioni rifrangenti, mobili. Nelle culture dalle parotidi sperimentalmente infettate, oltre ad un germe di inquinamento, trovò granulazioni fini isolate o a coppie dell'ordine della grandezza del virus della peste bovina. Nelle cellule parotidee colorate con il Giemsa trovò formazioni simili. Il virus parotitico sarebbe filtrabile, e coltivabile, presso a poco ai limiti della visibilità.

Castelli nel 1910 usando il materiale di una epidemia militare, sottopose a controllo i lavori batteriologici più noti ricercando gli svariati germi già descritti; ma non gli fu possibile di avere un reperto costante e non suscettibile di critica. Proseguendo le ricerche, vide che innestando nella cornea di conigli saliva di parotitici prelevata nel momento acuto, sia intera che filtrata col metodo di Casagrandi, otteneva una intensa reazione, e rivelava nelle cellule corneali in 4ª giornata dei granuli colorabili in bleu con il Giemsa. L'inoculazione sottocutanea e endovenosa di saliva filtrata procurava nei conigli una ipertermia.

L'inoculazione di filtrati vecchi dal 40° giorno in poi non dava fenomeno alcuno.

Nicolle e Conseil (1913) dopo aver ricordato come Pasteur e Roux avevano trovato sterile il sangue, rinunciarono a coltivare il succo di parotide

estratto mediante puntura non avendovi riscontrato germi nè al micro nè all'ultramicroscopio. Tentarono invece l'inoculazione di materiale parotitico nelle scimmie: due di esse vennero inoculate con sangue nel peritoneo senza risultato; una ricevette l'inoculazione di piccola quantità di succo parotideo nella parotide ma senza risultato; di tre altre scimmie similmente inoculate, una con materiale abbondante ebbe la febbre per 4-8 giorni a partire dalla 16ª-25ª-26ª giornata; di esse due non ebbero fenomeni locali di sorta, una ebbe tumefazione parotidea con impotenza dolorosa della articolazione temporo-mascellare, sì che l'animale non poteva masticare e conservò la metà S. della bocca piena di riso per mezza giornata. Nel sangue: 50 mononucleati e 50 polimorfonucleati %. Questi AA. avrebbero anche ottenuto un buon risultato con un tentativo di provocare immunità.

Gordon nel 1914 usò come materiale d'infezione il liquido di lavaggio boccale filtrato per Berkefeld che inoculò per via intracerebrale in 10 scimmie del genere cinomolgus: di esse, 4 in 3ª-9ª giornata ebbero sintomi e turbe nervose; nelle sezioni del loro sistema nervoso centrale erano visibili alterazioni degenerative pronunciate nelle cellule nervose. Una scimmia venne inoculata contemporaneamente nella massa cerebrale e nel peritoneo. Dopo 3 giorni mostrò segni di depressione e cefalea intensa.

Da una puntura lombare praticata in narcosi ebbe liquor a forte pressione, torbido, con 1500 corpuscoli bianchi per mmc. dei quali l'82 % era costituito da linfociti. L'esame batteriologico e culturale del liquor fu negativo.

Dopo un breve miglioramento la scimmia morì in 9ª giornata. All'autopsia, oltre a lesioni degenerative dei vari organi, Gordon trovò il sistema nervoso congesto ma non vide pus. Nella corteccia e nei cordoni vi era iperemia che arrivava fino alla ressi dei capillari ed allo stravaso di sangue. Alcune cellule della corteccia e delle corna anteriori mostravano alterazioni degenerative. Tredici anni più tardi nel 1927 Gordon in una breve nota corredata da microfotografia dichiarò che in una più accurata revisione dei preparati istologici di questo animale era stato possibile rinvenire la presenza di alterazioni infiltrative e focolai leucocitari sparsi qua e là nella sostanza grigia. L'A. riconosce di aver provocato una vera e propria meningocefalite parotitica sperimentale.

Un notevole gruppo di lavori sull'argomento è quello di Wollstein Martha (1916-1918-1921) che riassumo in blocco. Essa usò come materiale infettante liquido di lavaggio boccale filtrato per Berkefeld N., e come animali da esperimento i gatti, i conigli e le scimmie; solo i giovani gatti si mostravano recettivi dando i seguenti risultati. L'inoculazione avveniva nella parotide e nel testicolo. Dopo una effimera febbre e dolenzia locale da inoculazione, in 6ª-7ª giornata ricompariva una tumefazione a carico della ghiandola iniettata: essa durava 2-5 giorni per la parotide e circa 14 per il testicolo. Le tumefazioni erano però assai modeste; mai segni di sofferenze forti, mai morte. Contemporanee a questi fenomeni insorgevano febbre (fino a 39°,2) e leucocitosi (da 8400 a 32000). All'esame anatomico, le ghiandole infette erano più grosse e più edematose, all'esame istologico il connettivo interlobulare era infiltrato da pochi polinucleati e da mononucleati. L'infiltrazione era maggiore intorno ai dotti escretori ed appariva distribuita non uniforme-

mente. Nei testicoli era più leso l'epitelio che l'impalcatura della ghiandola; vi erano infine infiltrazione interstiziale ed alterazioni della spermatogenesi.

Dagli animali iniettati veniva prelevato in 14ª-17ª giornata del materiale ghiandolare che veniva reinoculato ad altri gatti. L'A. vide che le migliori lesioni istologiche si verificavano dopo il 6°-7° passaggio ed avrebbe visto anche una certa azione neutralizzante del siero di gatto guarito dall'infezione verso la virulenza del materiale infettante.

Nel lavoro del 1918 la Wollstein confermò i suoi precedenti asserti; in quello del 1921 riferisce di avere inoculato negativamente 10 gatti nella teca cranica con 4 ceppi di virus; ma in altri due gatti inoculati con saliva di bambino in 2ª-3ª giornata, avrebbe ottenuto una meningite con liquor assai corpuscolato (22000 g. b. con 85 % di polimorfonucleati).

Romme nel 1919 confermò pressochè completamente i lavori di Wollstein usando sempre i gatti come animali di elezione in quanto sono facilmente soggetti a parotiditi; precisò la formula leucocitaria della infezione sperimentale nel senso di una polinucleosi gradualmente sostituita da una mononucleosi nell'acme dell'infezione.

Ritossa e Nastasi (1926) inocularono nelle vene e nel testicolo di conigli succo di parotide estratto con puntura e diluito in sol. fis. Talvolta filtrarono il materiale per Chamberland L. 7. Altri animali vennero inoculati con sangue.

I conigli verso la 10ª-13ª giornata dalla inoculazione presentavano anoressia, cachessia, dispnea, dimagrimento e morte dopo 3-5 giorni dall'inizio dei sintomi. Questo risultato si ottiene ugualmente col succo di parotide filtrato. All'autopsia degli animali, questi presentavano lieve versamento peritoneale, e alterazioni non caratteristiche degli organi parenchimatosi.

Rocchi (1929) prelevò per primo succo di testicolo da ammalati di orchite parotitica, da 6 casi, inoculandolo direttamente nel parenchima ghiandolare parotideo e testicolare di conigli giovani; praticò anche l'inoculazione endodeferenziale dello stesso materiale e fece un tentativo di passaggio da coniglio a coniglio. Non ottenne alcun risultato positivo. L'inoculazione di sangue di parotitico febbrile nel peritoneo delle cavie ebbe esito completamente negativo.

Tang (1931) dell'Università di Shanghaj ha isolato dalla saliva di un parotitico in 3ª giornata di malattia un virus filtrabile virulentissimo per le cavie che uccide in una settimana; tale virus perderebbe rapidamente la sua virulenza annullandosi al 4°-5° passaggio. È innocuo per gatti e conigli e termolabile a 65° per 25 minuti. Le semine nei terreni anche anaerobiotici furono negative.

Molto recentemente (1933) Philibert in base ai caratteri e alla clinica della infezione parotitica ha emesso l'ipotesi che la parotite sia una neuroassite primitiva da virus citotropo e neurotropo con localizzazioni secondarie nelle ghiandole salivari, testicoli, pancreas. È bene però ricordare che questa concezione è priva di qualunque fondamento sperimentale ed esprime unicamente idee personali dell'A.

***

Ho voluto portare un ulteriore contributo a questo complesso problema con la convinzione della esistenza di un virus parotitico filtrabile ammesso

da tutti gli AA. moderni, ed orientando le ricerche tendenzialmente verso questo punto, ma praticamente istituendole con maggior cautela in senso molto più lato.

La riproduzione sperimentale di una malattia umana in un animale ha la sua dimostrazione in due maniere: o la malattia assume in esso un andamento clinico e provoca lesioni anatomopatologiche simili a quello ed a quelle dell'uomo (per es. il tetano nelle cavie e nei conigli, il colera nei conigli lattanti e negli spermofili, gli ascessi da stafilococco e da molti piogeni negli animali comuni, la poliomielite nelle scimmie, la rabbia nei cani) oppure la malattia sperimentale assume nell'animale una fisonomia clinica ed anatomopatologica propria e caratteristica completamente diversa da quella umana (per es. difterite nelle cavie, la malattia da pneumobacillo nei comuni animali). Tra queste due maniere di reazione biologica ne esistono molte altre intermedie, ma fondamentalmente i tipi caratteristici sono questi due.

Per la parotite epidemica come risulta dalla completa rivista della letteratura di cui sopra, specialmente nelle ricerche che tenderebbero a dimostrare la filtrabilità del virus non emerge ancora chiaro quale sia il tipo di reazione morbosa con la quale l'animale reagisce al tentativo della trasmissione della malattia: Granata, Nicolle e Conseil, Wollstein, Romme avrebbero provocato un quadro simile alla malattia originale con tumefazione ghiandolare; Castelli, Gordon, Tang, Ritossa e Nastasi avrebbero ottenuto determinate reazioni febbrili o nervose, o la comparsa di speciali reazioni cellulari (inclusioni) od anche la morte.

È pur vero però che anche svariato è stato il metodo, la sede di inoculazione, e l'animale scelto, ma la grande disparità di risultati autorizza pienamente una revisione dei risultati stessi ed altri tentativi. È questo quello che io mi sono proposto di fare.

La questione della scelta del materiale da inoculare è sempre quanto mai delicata e soggetta a critica; fino ad ora i materiali usati sono stati il sangue, il liquor, la saliva boccale, la saliva parotidea, la sierosità che si estrae mediante puntura delle ghiandole infiammate, parotidi e testicoli. Il materiale è stato da quasi tutti gli AA. filtrato.

Nella mia ricerca ho proceduto con il seguente schema di ragionamento: essere indispensabile prima di ogni altra cosa, dimostrare con sicurezza se esista e quale sia l'animale ricettivo, quale sia il tipo di reazione biologica di questo animale di fronte alla inoculazione del materiale patogeno, se essa sia una malattia accompagnata da scialoadenite oppure se rivesta caratteri diversi e peculiari.

Persuaso però da lunga esperienza che una tumefazione ghiandolare specie se fugace e non imponente, sfugge facilmente all'occhio di chi osserva anche con attenzione la regione parotidea di un cane, di un gatto, di una cavia, di un coniglio o di un topo, e ciò per lo spessore modestissimo delle ghiandole, per l'abbondanza delle pliche della pelle e per i peli, ho voluto cercare in ogni animale esclusivamente con la sicura ricerca istologica la eventuale dimostrazione di una scialoadenite parotitica provocata.

E poichè presuntivamente le eventuali lesioni dell'animale potevano trovare riscontro in quelle parotidee dell'uomo, in due lavori a parte mi sono

reso conto ed ho documentato per primo con le biopsie, le sicure lesioni anatomo-patologiche della parotite umana.

Ciò posto, nei riguardi del materiale patogeno ho voluto mettermi al sicuro da eventuali errori adoperando principalmente il succo di una ghiandola salivare malata, il succo di testicolo prelevati mediante puntura durante il periodo febbrile o la poltiglia di questi organi prelevato per biopsia. Ho usato anche il liquor di meningite parotitica. Per le ragioni su esposte non ho voluto procedere alla filtrazione del materiale da inoculare; ho ritenuto prima necessario dimostrare la trasmissibilità della parotite in forma tipica o atipica nell'animale, e poi eventualmente occuparmi della filtrabilità o meno del suo virus! Ciò non per risparmio di lavoro ma per non incorrere nell'alea di eliminare con la filtrazione un eventuale elemento patogeno non filtrante.

Non ho voluto adoperare nè la saliva boccale nè quella parotidea usate da quasi tutti gli AA. per queste ragioni: anzitutto mi è parso più razionale cercare il virus nella ghiandola malata, nelle cellule ghiandolari affette, anzichè nel loro secreto, nella saliva: se è vero che è stata dimostrata la presenza del virus nella saliva boccale o parotidea, a più forte ragione esso deve essere presente nella ghiandola malata che lo secerne; di più: inoculando la saliva boccale filtrata si è proprio sicuri di inoculare un liquido salivare vettore del solo virus parotitico filtrabile, piuttosto che vettore anche di altri virus filtrabili, innocui per l'uomo portatore, ma che potrebbero provocare in un animale almeno delle reazioni febbrili? Per quanto l'affermazione possa sembrare a tutta prima ardita o gratuita, ora che si discute e si dimostra l'azione di virus filtrabili perfino in patologia vegetale, non è possibile negare che la cavità boccale umana che ospita tanti svariati batteri e spirocheti possa anche ospitare qualche virus filtrabile, innocuo per l'uomo, ma più o meno patogeno per un animale ad esso recettivo!

Questa pregiudiziale teorica che ha applicazione pratica e prudenziale nella scelta del materiale di inoculazione per la mia ricerca, non può essere rifiutata.

Tecnica. — Per il prelevamento del materiale mi sono valso di uno strumentino appositamente costruito, di un ago cioè completato da un mandrino speciale munito di barbette laterali, assai traumatizzante che viene fatto scorrere e ruotare nella ghiandola attraverso il tramite fatto dall'ago. Con questo artificio si riesce a prelevare aspirando con la siringa una notevole quantità di liquame proveniente dalla parotide insieme a frustoli di ghiandola (1). Tutto questo materiale come pure i frammenti di ghiandola salivare o di testicoli prelevati con biopsia venivano triturati in mortaio d'agata con acqua distillata (ho usato questa a preferenza della soluzione fisiologica in quanto più rispondente per l'estrazione dei virus dalle cellule nelle quali possono avere sede). Tutto il materiale (succo di punture, frammenti bioptici, liquor) proveniva da 28 casi scelti per la massima parte non oltre la 3ª giornata di malattia e ancora febbrili, oppure durante l'evoluzione febbrile di una orchite o di una meningite (i casi sono stati scelti tra quelli che in due anni vennero ricoverati in clinica).

(1) Rocchi. *Un nuovo strumento per biopsie*. Diagnostica e tecnica di laboratorio, 1933, n. 1.

Circa gli animali ho creduto opportuno di ripassare nuovamente sebbene con tecnica diversa la serie degli animali di laboratorio: cani, gatti, conigli, cavie, topi bianchi. Il tentativo nei gatti è giustificato dal fatto che questi soffrono assai facilmente di parotiditi, e quello nelle cavie (lattanti) e nei topi bianchi dal fatto che sono animali di estrema sensibilità ai virus specie se inoculati per via nervosa, intracerebrale o sottodurale.

Quanto alla tecnica dell'inoculazione, nei cani ho usato la via endovenosa, l'iniezione nella cisterna magna e nella regione parotidea, nei gatti e nei conigli ho usato la inoculazione diretta del materiale virulento in una regione parotidea (sempre la S.) (sempre in narcosi eterea per i cani ed i gatti).

Talvolta ho inoculato il materiale nelle tonsille del gatto assieme all'altra via. Nei conigli ho praticato l'inoculazione nelle vene, nella camera anteriore dell'occhio, nella cornea, nella regione parotidea. Nelle cavie lattanti e nei topi bianchi la via intracerebrale.

I controlli sono stati fatti con l'inoculazione per la stessa via di succo parotideo normale, di succo parotideo parotitico inattivato al calore, di poltiglia di testicolo umano prelevata da cadavere recentissimo.

La massima parte degli animali veniva seguita quotidianamente circa il comportamento locale e generale e nella curva febbrile; ciò per rendermi conto di come il virus parotitico potesse provocare una reazione biologica generale nell'organismo dell'animale.

Ogni animale sacrificato (con narcosi eterea) nella data indicata nei protocolli che seguono, veniva osservato autopticamente e quindi da ognuno di essi prelevavo costantemente le ghiandole parotidee, in molti anche le sottolinguali ed il pancreas. Di questi organi ho fatto sistematicamente l'esame istologico per vedere se erano state provocate lesioni anatomiche sovrapponibili a quelle della parotite umana.

In vari casi ho fatto i passaggi inoculando in animali corrispondenti il succo di parotide dell'animale precedentemente inoculato, succo espresso in mortaio d'agata in mezzo di acqua distillata.

Esperienze sui topi bianchi.

(Iniezione intracerebrale, emisfero D., di 0,2 di materiale patologico).

Caso 22. — Sal. Lena, a. 20, Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 37°,2). Succo parotideo da puntura . . . . Topo n. 1

Caso 25. — Ran. Amalia; a. 22 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 38°,4). Succo parotideo da puntura . . . . Topo n. 2

Caso 26. — La Fa Assunta, a. 16 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 37°,1). Succo parotideo da puntura . . . . Topo n. 3

Caso 28. — Fer. Vincenzo, a. 10 (Scialoadenite parotidea bilat., II giornata, temp. 38°). Succo parotideo da puntura . . . . Topo n. 4

Caso 24. — Erb. Umberto, a. 19 (Scialoadenite partoidea in V giornata, orchitico a S. in VI g., temp. 39°,7). Succo testicolare da puntura . . . Topo n. 5

Caso 27. — Di Giov. Amedeo, a. 23 (Scialoadenite parotidea in IV giornata, orchitico a D. in II g., temp. 38°). Succo testicolare da puntura . . . Topo n. 6

Caso 25. — Ran. Amalia, a. 22 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata. Forte meningismo, temp. 38°,4). Liquor . . . . Topo n. 7

I controlli vennero fatti con lo stesso materiale inattivato.

La diligente osservazione di questi animali non dimostrò a loro carico nessun segno di sofferenza nè generale nè locale, se si eccettua un lieve stato di schoch iniziale dovuto alla narcosi ed al trauma operatorio: solo nel topo n. 1 comparve dopo qualche giorno un voluminoso ascesso della regione laterale del cranio che inciso diede esito a pus cremoso dal quale venne isolato uno stafilococco.

Esperienze sulle cavie lattanti.

(Iniezione intracerebrale, emisfero D., di 0,3 di materiale patologico).

Caso 22. — Sal. Lena, a. 20 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 37°,2). Succo parotideo da puntura . .	Cavia n. 1 Cavia n. 2
Caso 23. — Ment. Maria, a. 27 (Scialoadenite parotidea D., III giornata, temp. 38°). Succo parotideo da puntura . . .	Cavia n. 3 Cavia n. 4
Caso 25. — Ran. Amalia, a. 22 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 38°,4). Succo parotideo da puntura . . .	Cavia n. 5
Caso 26. — La Fa Assunta, a. 16 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 37°,1). Succo parotideo da puntura . . .	Cavia n. 6
Caso 28. — Fer. Vincenzo, a. 10 (Scialoadenite parotidea bilaterale, II giornata, temp. 38°). Succo parotideo da puntura . .	Cavia n. 7
Caso 27. — Di Giov. Amedeo, a. 23 (Scialoadenite parotidea in IV giornata, orchitico a D. in II giorn., temp. 38°). Succo testicolare da puntura	Cavia n. 8 Cavia n. 9
Caso 24. — Erb. Umberto, a. 19 (Scialoadenite parotidea in V giornata, orchitico a S., in VI giornata, temp. 39°,7). Succo testicolare da puntura	Cavia n. 10
Caso 25. — Ran. Amalia, a. 22 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata. Forte meningismo, temp. 38°,4). Liquor . . .	Cavia n. 11

I controlli vennero fatti con lo stesso materiale inattivato al calore.

La diligente osservazione di questi animali non dimostrò mai segni di sofferenza nè generale nè locale, se si eccettuano fugaci scosse convulsive subito dopo l'inoculazione.

Esperienze sui conigli.

[Animali di età non superiore a 4 mesi. Inoculazioni per via endovenosa (cc. 2), nella regione parotidea (cc. 1), nella camera anteriore dell'occhio (0,1 cc.), sulla cornea, nel rachide (cc. 2)].

Caso 7. — Spa. Maria, a. 20 (Scialoadenite parotidea bilat., IV giornata, temp. 37°,8). Succo parotideo da puntura	Coniglio n. 1: nella camera ant. dell'occhio. Coniglio n. 2: nella camera ant. dell'occhio e nel rachide.
Caso 21. — Chio. Angelo, a. 21 (Scialoadenite parotidea e sottomascellare unilat. S., temp. 38°,5). Succo parotideo da puntura	Coniglio n. 3: camera ant. dell'occhio. Coniglio n. 4: camera ant. dell'occhio e cornea. Coniglio n. 5: cornea. Coniglio n. 6: nel rachide .

CASO 8. — Mars. Bernarda, a. 12 (Scialoadenite parotidea bilat., II giorn., temp. 37°,6). Succo parotideo da biopsia S.	Coniglio n. 7: nelle vene. Coniglio n. 8: nelle vene. Coniglio n. 9: regione parotidea e cornea. Coniglio n. 10: regione parotidea e cornea.
CASO 20. — Val Antonio, a. 24 (Scialoadenite parotidea bilat. Meningite in IV giornata). Liquor (torbido fortemente corpuscolato)	Coniglio n. 11: delle vene. Coniglio n. 12: camera anter., occhio S., cornea occhio D. Coniglio n. 13: camera anteriore occhio.
CASO 21. — Chio. Angelo, a. 21 (Scialoadenite parotidea a sottomascellare unilat. S., temp. 38°5, meningite in IV giornata). Liquor (torbido fortemente corpuscolato)	Coniglio n. 14: camera anteriore occhio. Coniglio n. 15: camera anteriore occhio e cornea. Coniglio n. 16: cornea. Coniglio n. 17: rachide.

I controlli vennero fatti con lo stesso materiale inattivati.

Questi animali vennero seguiti giornalmente per quel che riguarda la temperatura (2 volte al giorno) e lo stato generale e locale: in genere la camera anteriore dell'occhio si liberò al termine di 5-6 giorni dalle opacità che la velavano dopo l'inoculazione; la cornea al termine di 30 ore era ripristinata nella sua integrità e trasparenza; i conigli inoculati nella regione parotidea non ebbero che una tumefazione apprezzabile in 1ª-2ª giornata che scomparve rapidamente e definitivamente.

Quelli inoculati per via endovenosa e nel rachide ebbero una elevazione febbrile di circa mezzo grado in prima giornata quindi, come quelli inoculati per le altre vie non presentarono temperatura febbrile alcuna per un periodo variabile dal 20° al 30° giorno. Non presentarono mai segni di sofferenza generale (anoressia, abbattimento, arruffamento del pelo, ecc.).

Ebbi a verificare un solo decesso spontaneo, quello del coniglio n. 2 in 21ª giornata; gli altri vennero sacrificati verso la 20ª-30ª giornata.

Di tutti venne fatta l'autopsia completa e l'esame istologico delle ghiandole salivari parotidee ed in qualcuno delle sotto mascellari: non vennero mai trovate lesioni istologiche di sorta [il coniglio n. 2 non presentò alla autopsia che lesioni broncopneumoniche (l'emocultura dal sangue del cuore fu negativa)].

ESPERIENZE SUI CANI.

(Animali giovani di non oltre un anno di età, iniezione endovenosa, nella cisterna magna e nella regione parotidea).

CASO 1. — Toc. Armando, a. 9 (Scialoadenite sottomascellare S., III giorn., temp. 37°,3). Succo parotideo da puntura 1 cc. (endoven.): Cane n. 1 (bastardo bianco, 2 mesi e mezzo).

Il cane non presenta particolari segni di sofferenze e si comporta normalmente: solo in VII-VIII giornata compare una elevazione termica di circa 1 grado e mezzo (vedi grafica) durante la quale l'animale presenta sintomi di depressione e malessere. Si uccide in VIII giornata con cloroformio. L'esame anatomico ed istologico delle parotidi e sottomascellari e del pancreas dà reperto normale. Pur tuttavia si inocula per via endovenosa in altro cane n. 2 di un anno di età una porzione di poltiglia di una di dette ghiandole; osservato per un periodo di 34 giorni non presenta fenomeni degni di considerazione.

Caso 2. — Alf. Emanuele, a. 40 (Scialoadenite parotidea bilat., III giorn., temp. 38°,1). Succo parotideo da puntura 1 cc. (endovenoso): Cane n. 3 (cucciolo bianco, 2 mesi e mezzo).

Il cane si comporta normalmente, è vivace e mangia con appetito; la temperatura è normale fino al IX giorno, oscillando intorno ai 38°,2, quindi presenta un aumento di temperatura di oltre 1 grado che si mantiene con lievi remittenze per circa 6 giorni; quindi la temperatura riassume l'andamento normale fino alla 40ª giornata di osservazione. Non si nota tumefazione ghiandolare salivare.

In XIII giornata, ossia a metà del periodo di elevazione termica gli vengono estirpate la sottomascellare D. e la parotide S. L'esame anatomico ed istologico delle ghiandole dà reperto normale.

Caso 3. — Zimb. Savino, a. 10 (Scialoadenite parotidea S., III giornata, temp. 36°,6). Succo parotideo da puntura 1 cc. (endovenoso): Cane n. 4 (cucciolo marrone, 4 mesi).

Il comportamento di questo cane per lo stato generale e per quello che riguarda le ghiandole salivari è normale: solo in X-XI giornata ha un rialzo termico di circa un grado (fino a 39°,5); quindi la temperatura ritorna di nuovo all'andamento normale (tra 38° e 38°,6) fino alla 40ª giornata.

Ucciso col cloroformio, l'esame anatomico e istologico delle ghiandole dà reperto normale.

Caso 4. — Po. Giuliano, a. 12 (Scialoadenite parotidea S., III g., temp. 37°,1). Succo parotideo da puntura 1 cc. (endovenoso): Cane n. 5 (fox, 1 anno).

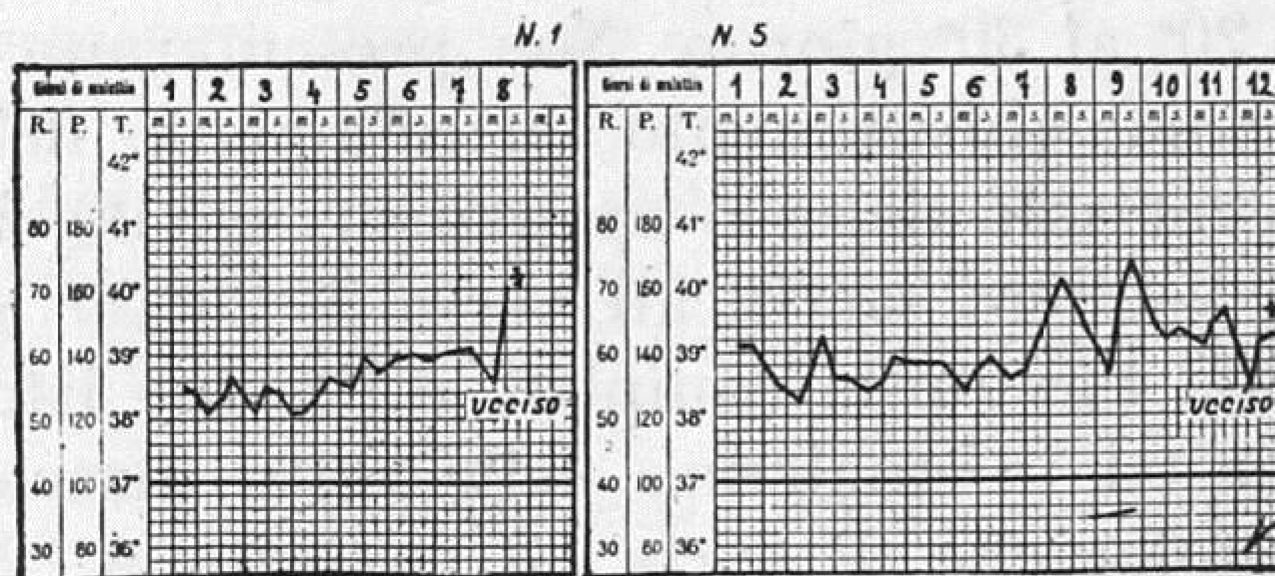
Il comportamento generale e locale di questo cane è normale per tutti i 40 giorni di osservazione: la temperatura si è mantenuta sempre nei limiti. L'esame istologico della parotide D. e sottomascellare S. asportate in 20ª giornata dà reperto normale.

Caso 5. — Zan. Giulio, a. 8 (Scialoadenite sottomascellare e bilat., IV giornata, temp. 37°,9). Succo parotideo da puntura 1 cc. (endovenoso): Cane n. 6 (bastardo di 8 mesi).

La cagna presenta dalla VII alla XI giornata una elevazione termica (vedi grafica) di circa un grado e mezzo: si presenta depresso e rifiuta il cibo. Viene ucciso in XII gior-

- CANI -

Grafiche tipo



nata. Nulla di notevole all'autopsia e all'esame istologico delle parotidi, sottomascellari e pancreas.

Caso 6. — Schw. Maria, a. 21 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 37°,4). Succo parotideo da puntura: 1 cc. nella cisterna magna; 1 cc. nella regione parotidea. Cane n. 7 (bracco bastardo, 1 anno).

Il cane si dimostra depresso per circa 2 giorni e poi si comporta normalmente: nei primi 4 giorni ha un lieve rialzo febbrile di circa mezzo grado. Poi la curva termica ritorna normale; ucciso in XVI giornata, l'autopsia e l'esame istologico delle parotidi e sottomascellari è normale.

I controlli vennero eseguiti con materiale inattivato al calore: non ebbero mai temperatura febbrile nè presentarono segni di sofferenza alcuna.

Esaminando questi risultati emerge come il succo delle ghiandole salivari umane malate inoculato per via endovenosa in 6 cani e per via rachidea e nella regione parotidea in uno, non provoca nelle ghiandole salivari di questi animali sintomi clinici degni di particolare rilievo e neppure modificazioni istologiche. Viceversa in 4 animali questa ino-

culazione ha provocato tra la VIII-IX e XII-XVI giornata un rialzo febbrile di oltre un grado di temperatura in coincidenza del quale gli animali hanno presentato segni di malessere di modesta entità.

Esperienze sui gatti.

(Animali di età variante tra i due mesi e mezzo a un anno; inoculazioni nella regione parotidea cc. 0,30, nel testicolo cc. 0,3, nella camera anteriore dell'occhio cc. 0,1).

Caso 7. — Sp. Maria, a. 20 (Scialoadenite parotidea bilat., IV giornata, temp. 37°,8. Caso grave con cefalea, bradicardia (52). Tumefazione persistente per 13-14 giorni; liquor normale).

Succo parotideo da puntura nella reg. parotidea S.: Gatto A 1.

Il gatto non dà segni particolari di sofferenza, e non presenta localizzazioni. Dalla XVI alla XXVI giornata ha un rialzo febbrile di oltre un grado che con andamento di lisi regolare in XXV giornata scompare (vedi grafica). L'esame istologico delle parotidi sottomascellari e delle ghiandole linfatiche dà reperto normale.

Caso 10. — Paul. Elio, a. 15 (Scialoadenite parotidea bilat., II giornata, temp. 37°,8.

Succo parotideo da puntura nella reg. parotidea S.: Gatto A 1.

Dopo 21 giorni l'animale viene ucciso ed il succo di una porzione della sua parotide S. viene inoculato nella regione parotidea del Gatto A 2.

Ambedue questi animali non presentarono febbre se si eccettua un lieve rialzo termico di circa un grado nei primi giorni successivi all'inoculazione. Non fenomeni generali e locali. Nulla all'autopsia e all'esame istologico delle ghiandole parotidi e sottomascellari.

Con lo stesso stipite (contemporaneamente al Gatto A 1) viene inoculato nella regione parotidea S. il Gatto B 1.

Dopo 21 giorni si uccide e si fa il passaggio come sopra al Gatto B 2.

Dopo 24 giorni si uccide e si fa il passaggio c. s. al Gatto B 3; esso muore in VIII giornata e si fa il passaggio c. s. al Gatto B 4 che muore in IX giornata.

È caratteristico il comportamento di questo secondo gruppo di animali (vedi grafiche): i Gatti B 1 e B 2 dopo una fugace febbre immediatamente seguente alla inoculazione ebbero tra la XVI e XXII giornata un rialzo febbrile di circa 1°-2°. Non presentarono sintomi clinici degni di nota. I passaggi B 3-B 4 morirono tutte e due spontaneamente, l'uno al principio dell'VIII l'altro in IX giornata dopo una febbre gradualmente ascendente fino a raggiungere e superare i 40°. Questi due ultimi gatti presentarono segni di malessere generale notevole, specie negli ultimi due giorni. Nulla all'autopsia dei due primi; i gatti B 3-B 4 presentavano una diffusa congestione degli organi; la puntura dal sangue del cuore fu negativa. L'esame istologico delle ghiandole salivari, sottomascellari e parotidee fu negativo per lesioni di sorta.

Caso 11. — Penn. Alfredo, a. 23 (Scialoadenite parotidea bilat., IV giornata; Orchite D., II giornata, temp. 37°,6).

Succo testicolare da biopsia misto a liquido vaginale nella reg. parotidea del Gatto n. 5; muore il giorno seguente.

Succo testicolare da biopsia misto a liquido vaginale nella reg. parotidea del Gatto n. 6.

Dopo 21 giorni si uccide e si fa il passaggio c. s. al Gatto n. 6 A.

Dopo 25 giorni si uccide e si fa il passaggio c. s. al Gatto n. 6 B.

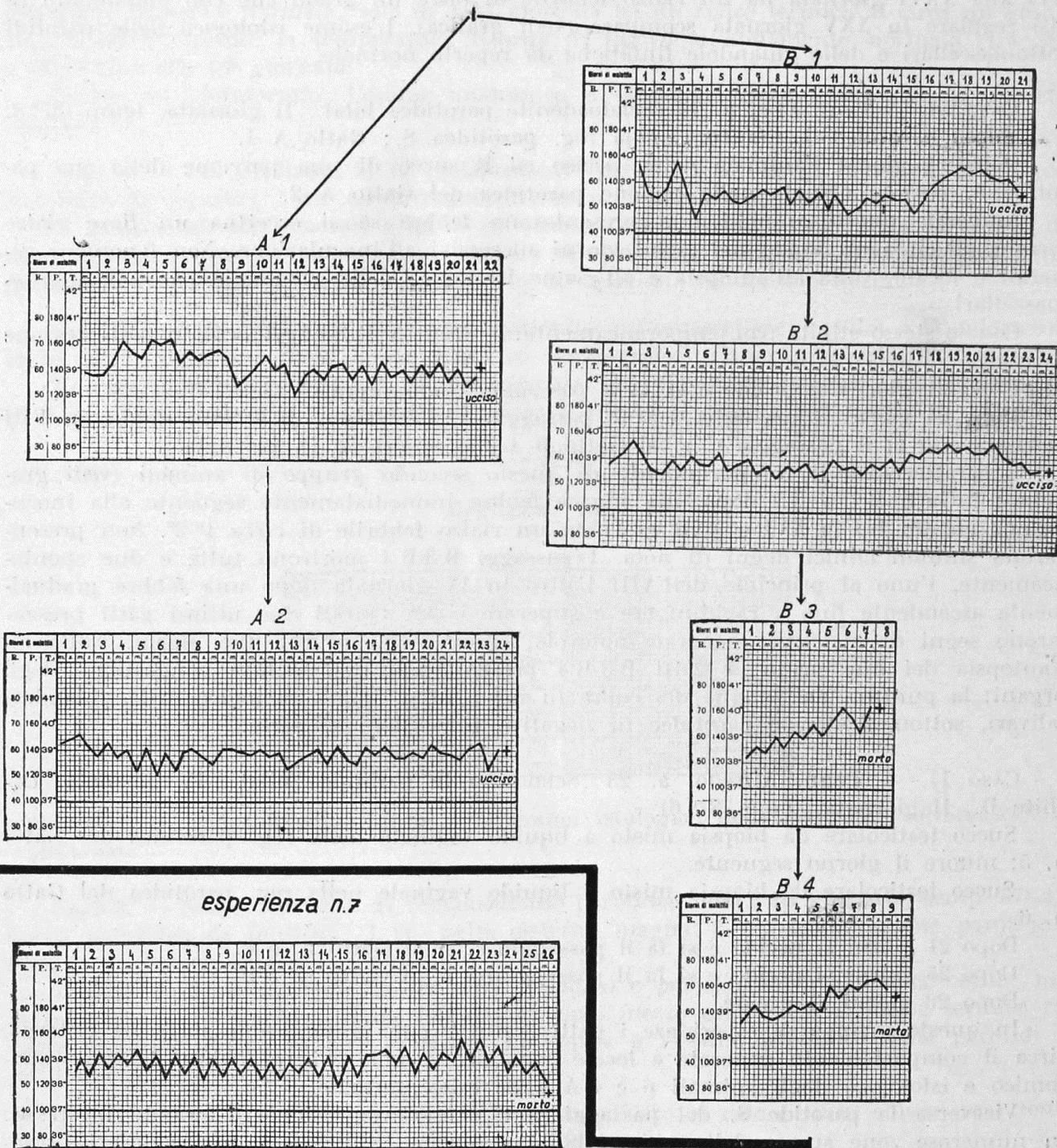
Dopo 26 giorni si uccide.

In questo gruppo di esperienze i gatti 6 e 6 A non presentarono nulla di notevole circa il comportamento generale e locale parotideo e non ebbero febbre. L'esame anatomico e istologico degli animali 6 e 6 A ebbe esito normale.

Viceversa la parotide S. del passaggio 6 B presentava lesioni di grande interesse: in numerose zone sparse della ghiandola si notavano infiltrazioni parvicellulari prevalenti intorno ai dotti escretori grandi e medi; tali infiltrazioni sono costituite quasi esclusivamente da mononucleati e da rari polimorfonucleati: essi si dispongono a mantello intorno ai dotti escretori senza invaderne il lume; l'infiltrazione raggiunge anche gli spazi interstiziali periacinosi più vicini ai dotti escretori coinvolti dal pro-

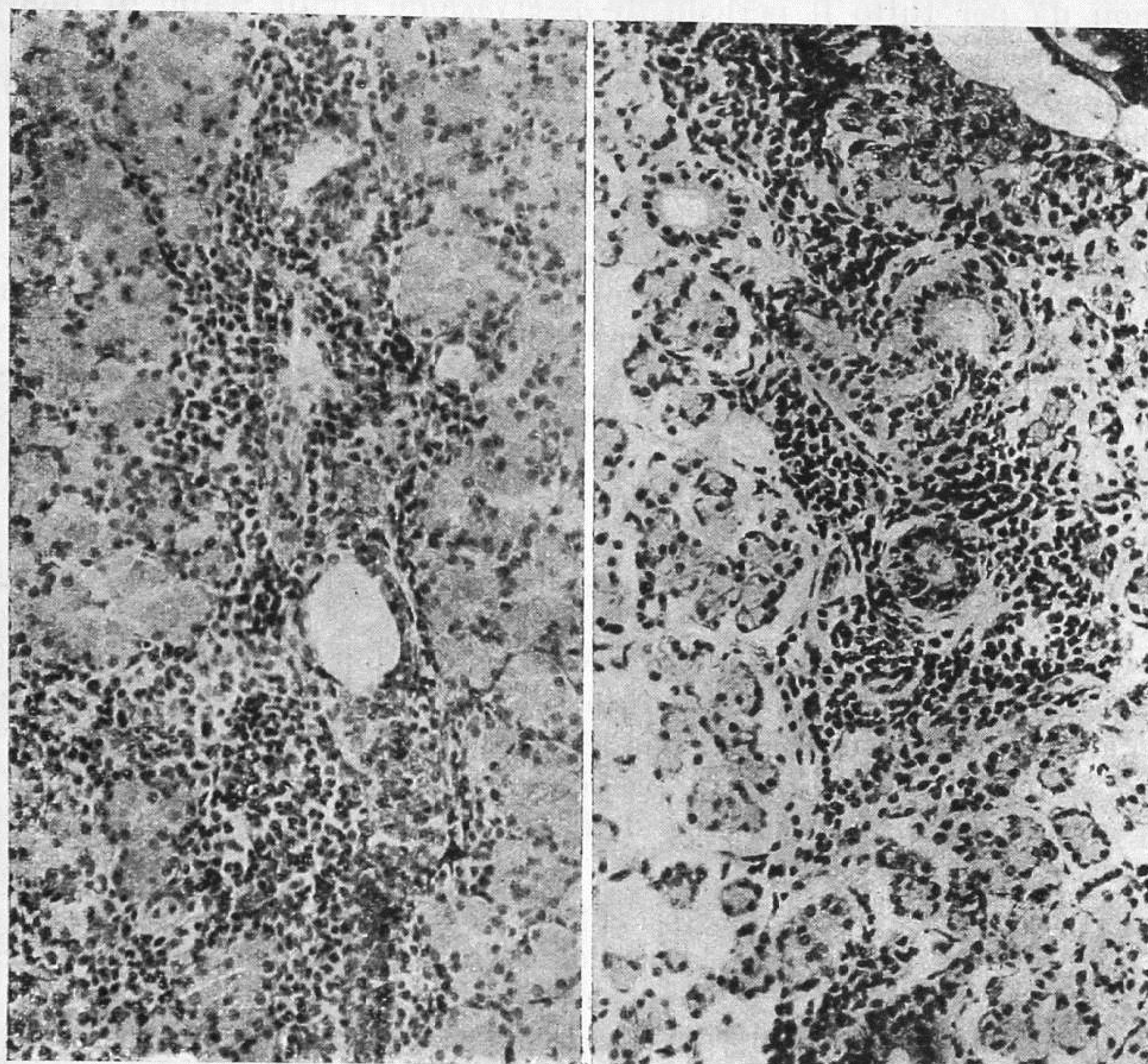
cesso (v. fig. 1 A; in paragone alla fig. 1 B che rappresenta una lesione identica in ghiandola parotidea umana). Tali lesioni non sono uniformi, ma colpiscono zone sparse della ghiandola. In taluni punti l'infiltrazione parvicellulare periacinosa assume un valore notevole ed in corrispondenza di essa si scorgono alterazioni delle cellule ghiandolari che appaiono vacuolizzate e con una minore tingibilità dei nuclei (v. fig. 2 A; in paragone alla fig. 2 B che rappresenta una lesione identica in ghiandola parotidea umana). I vasi sanguigni sembrano scarsamente presi dal processo infiltrativo.

La parotide D e le sottomascellari dello stesso animale non presentarono lesioni di sorta.



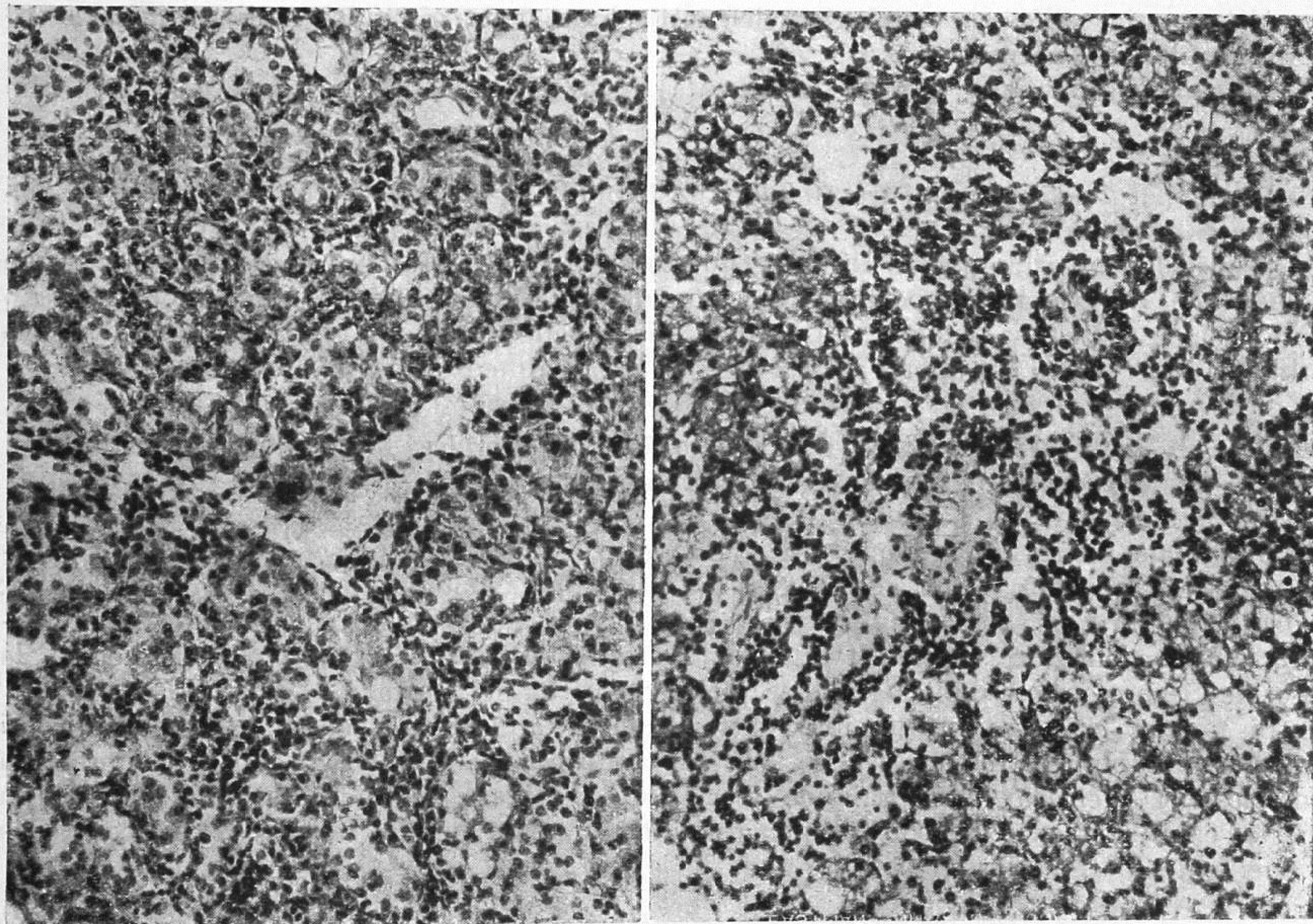
Caso 12. — Tern. Aniello, a. 19 (Scialoadenite parotidea bilat.. III giorn., temp. 38°. Caso grave costantemente asecernente).

Succo parotideo da puntura nella reg. parotidea del Gatto n. 7.



a) Gatto. *b)* Uomo.

FIG. 1.



a) Gatto. *b)* Uomo.

FIG. 2.

Il gatto non dà per tutto il periodo di osservazione alcun segno di malessere: non ha mai avuto febbre.

Si uccide in XVII giornata. Nulla di notevole all'autopsia e all'esame istologico delle ghiandole salivari.

Caso 13. — Ric. Giulio, a. 17 (Scialoadenite parotidea bilat., III giornata, temp. 37°,5).

Succo parotideo da puntura nella reg. parotidea del Gatto n. 8.

Esso muore spontaneamente in XV giornata (il gatto si è dimostrato avvilito per tutto il tempo di osservazione, ha rifiutato il cibo cadendo rapidamente in preda a un notevole dimagramento). Non ha presentato febbre per tutto il periodo di osservazione. Nulla all'esame anatomico ed a quello istologico delle ghiandole salivari.

Caso 14. — Ard. Paolo a. 19 (Scialoadenite parotidea bilat., IV giornata; Orchite D. in X; S. in III giornata, temp. 38°).

Succo testicolare da biopsia misto a liquido vaginale nella regione parotidea S. del Gatto n. 9.

Questo gatto muore spontaneamente in X giornata dopo aver presentato febbre continua che ha raggiunto i 41°,7 ed ha ceduto solo nel periodo agonico. All'autopsia presenta le note alterazioni di una infezione generale grave: la parotide S. è di aspetto grigio lardaceo, pur tuttavia se ne fa passaggio c. s. al Gatto n. 9 A che muore in IV giornata per un voluminoso ascesso della regione d'inoculazione. Si isola dal pus un corto bacillo.

Caso 17. — Eleut. Angelo, a. 14 (Scialoadenite parotidea bilat., II-III giornata, temp. 37°,6).

Succo parotideo da puntura: 0.3 nel testicolo S. e 0.1 nella camera anteriore dell'occhio S. del Gatto n. 10.

Si uccide in XX giornata dopo un periodo di osservazione, senza note particolari. Il testicolo dopo una fugace tumefazione, subito dopo la puntura, ritorna di aspetto normale. Mai febbre.

All'autopsia, all'esame istologico del testicolo e delle ghiandole salivari non si riscontra nulla di anormale.

La camera anteriore è quasi totalmente libera.

Caso 18. — Ang. Cesira, a. 17 (Scialoadenite parotidea bilat., III giorn., temp. 37°,4).

Succo parotideo da puntura (0.3 nel testicolo S. e 0.1 nella camera anteriore dell'occhio S.) del Gatto n. 11.

Si uccide dopo 18 giorni. Durante questo periodo il gatto non ha presentato nulla di notevole nè per il comportamento generale nè all'esame delle zone inoculate. All'autopsia, e all'esame istologico dei testicoli e delle ghiandole salivari non si rivela nulla di anormale. La camera anteriore è quasi totalmente libera.

Caso 19. — Val. Angelo, a. 27 (Scialoadenite parotidea bilaterale in VI giornata. Orchite D.; enorme tumefazione in III giornata, temp. 40°).

Succo testicolare da biopsia parotidea del Gatto n. 12.

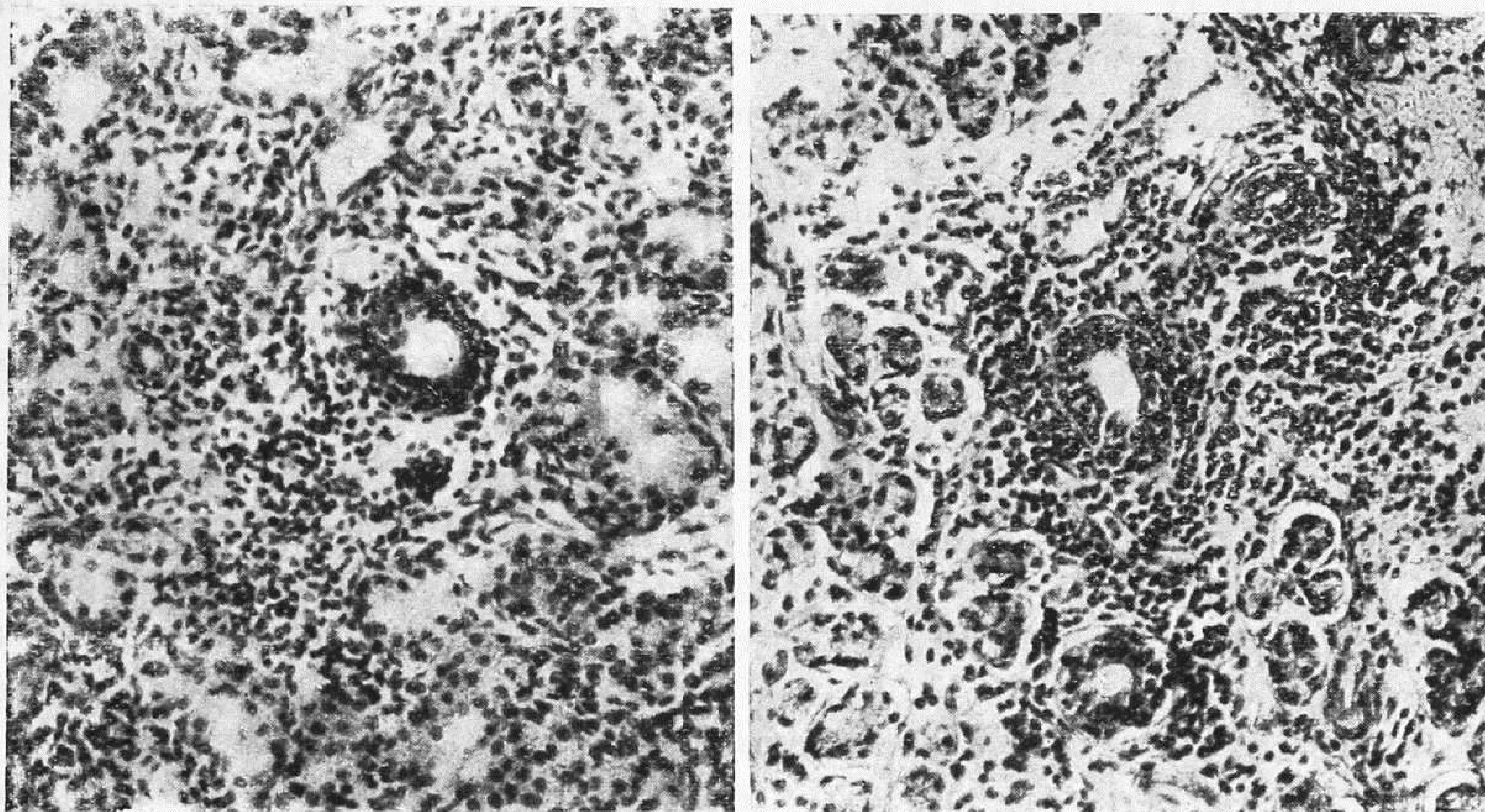
L'animale viene ucciso dopo XII giorni senza che abbia presentato nulla di notevole alla osservazione; nulla alla autopsia e all'esame istologico delle ghiandole salivari; si fa passaggio c. s. nella regione parotidea S. nel Gatto 12 A che senza aver presentato febbre viene ucciso in XIV giornata. Nulla all'autopsia: all'esame istologico la parotide S. presenta lesioni uguali a quelle descritte nel gatto 6 B del caso 11.

Si notano le stesse infiltrazioni parvicellulari composte in massima di polinucleari intorno ai tubuli escretori (v. fig. 3 A in confronto con la fig. 3 B che rappresenta una lesione identica della ghiandola parotidea umana). Tali lesioni sono anche in questo caso sparse nella compagine ghiandolare, però meno numerose in confronto a quelle del gatto 6 B.

Caso 20. — Valec. Antonio, a. 24 (Scialoadenite parotidea, IV giornata, meningite parotitica, temp. 39°).

Liquor torbido corpuscolato nella reg. parotidea S. del Gatto n. 13.
Osservato per XX giorni non presenta nulla di notevole, non febbre. Ucciso, non presenta all'autopsia e all'esame istologico delle ghiandole salivari nulla di importante.

I controlli fatti con lo stesso materiale inattivato al calore (a bagnomaria a 100° per 10'), non hanno avuto mai febbre e non hanno mai manifestato lesioni istologiche e così pure nei confronti dei casi n. 7, 10, 11 e 19 i controlli fatti con succo parotideo di uomo normale e di succo testicolare espresso dal didimo di cadavere umano recentissimo.



a) Gatto. *b*) Uomo.

Fig. 3.

Sintetizzando i risultati di questi tentativi di riproduzione sperimentale degli orecchioni possiamo raccogliere dei dati negativi accanto a dati positivi.

Innanzi tutto sono state senza risultato le esperienze di inoculazione intracerebrale nei topi bianchi e nelle cavie lattanti: in questi animali così sensibili ai virus inoculati per questa via, il virus parotitico che pure ha notevole neurotropismo come dimostrano le svariate lesioni nervose della parotite umana e la meningite, non provoca se inoculato nella massa cerebrale sintomi morbosi di sorta. Analogo scoraggiante risultato hanno avuto i tentativi nei conigli. A differenza di Ritossa e Nastasi l'inoculazione di materiale parotitico presumibilmente virulento ossia raccolto dagli organi affetti nell'acme della malattia, ed inoculato per via venosa nella regione parotidea, nella camera anteriore dell'occhio, nel rachide, non ci ha dato alcun risultato.

Più suggestive e fruttuose sono state le inoculazioni nei cani e nei gatti.

Nei cani: su 5 animali inoculati nelle vene col succo di parotide malata, 4 presentarono un rialzo febbrile del valore di circa 1° 1° 1/2, in corrispondenza della VII-XVI giornata; tale rialzo era accompagnato in due cani da manifesti segni di malessere generale. Un cane inoculato nella cisterna magna e nella regione parotidea non ha dato segni di malattia. In tutti mancarono nette tumefazioni delle ghiandole salivari ed in tutti mancarono anche lesioni istologiche delle ghiandole stesse.

I controlli non hanno mai dimostrato sintomi analoghi febbrili.

Nei gatti, due sono i fenomeni morbosi provocati: su 20 animali dei quali 12 costituivano la prima inoculazione e 8 costituivano i passaggi, abbiamo ottenuto 3 volte una caratteristica curva febbrile tra la XVI e la XXI-XXVI giornata: due volte in due gatti di prima inoculazione da stipiti diversi ed una volta in un passaggio da uno di essi. In altri 2 gatti che costituivano il passaggio da un animale che presentava la tipica febbre, si verificò il decesso in VIII-IX giornata dopo una febbre gradualmente ascendente fino a raggiungere e superare i 40°.

Questi gatti non presentarono lesioni istologiche alcune nelle ghiandole salivari.

L'altro ordine di fenomeni patologici ottenuti è stato lo sviluppo di lesioni anatomiche nella ghiandola salivare parotidea corrispondente alla regiene inoculata di due gatti [(tutti e due passaggi (II p.)], esattamente simili a quelle umane se pure molto più discrete e meno gravi: le caratteristiche del processo anatomo-patologico sono però nell'uomo e nel gatto le stesse.

I controlli non hanno mai offerto nè sintomi febbrili nè lesioni anatomopatologiche di sorta.

Circa la valutazione e l'interpretazione di questi risultati io credo che sia necessario una massima cautela. Pur tuttavia è lecito sentirsi autorizzati a ritenere che le curve febbrili ottenute nei cani possano riferirsi ad un tipo unico di reazione ad un agente morbigeno identico.

Infatti la data di insorgenza della febbre e la sua durata è presso a poco la stessa in tutti i casi nei quali detta febbre è insorta. Nè è da pensare che questa reazione rappresenti un fenomeno aspecifico seguente ad una iniezione di proteine eterogenee in quanto diversa è la reazione stessa nei confronti delle reazioni proteiniche: di più nelle ore immediatamente seguenti alla inoculazione, i cani presentavano un lieve rialzo febbrile di brevissima durata che costituiva la reazione organica alla iniezione del materiale proteinico vettore del virus.

A più forte ragione la reazione febbrile provocata nei gatti specie per le date della comparsa della febbre non è da classificare come reazione aspecifica; ed il caso n. 10 nel quale è dimostrabile in due gatti la curva classica senza morte spontanea dell'animale e nei successivi due passaggi una curva febbrile più rapidamente comparsa e più grave, è tipico come schema di infezione trasmessa ed esaltatasi nei successivi passaggi.

Di più l'identità delle lesioni istologiche che si sono ottenute nelle ghiandole salivari dei gatti con quelle spontanee della parotite umana depone per una sicura infezione sperimentale specifica.

L'assenza di febbre e di lesioni istologiche nei controlli conforta quanto mai l'opinione che dette modificazioni della temperatura e dette lesioni istologiche costituiscono nei cani e nei gatti una reazione all'inoculazione del virus parotitico.

È pur vero però che nei gatti nei quali è stato possibile distinguere lesioni anatomo-patologiche ghiandolari non è stata viceversa riscontrata alcuna febbre e nei gatti nei quali era stata reperibile la curva febbrile tipica non si ritrovò all'esame istologico alcuna lesione.

Io non pretendo di considerare come risolto il problema annoso della riproduzione sperimentale della parotite epidemica. Questo problema che è stato affrontato tante e tante volte da ricercatori del massimo valore e maestri di tecnica, se fosse stato di non troppo indaginosa risoluzione, al giorno d'oggi non affaticherebbe più il patologo sperimentale. È evidente che osti a questa risoluzione qualche ordine di difficoltà di non facile dominio: si tratta probabilmente o di una strana labilità del virus parotitico che nei tentativi di maneggio e di inoculazione perde il suo potere patogeno, oppure che tutti gli animali di inoculazione siano refrattari all'infezione parotitica, oppure che, se qualche specie animale sia recettiva al virus stesso, lo sia in maniera molto difficile sì che pochi sono gli individui che reagiscono in senso morboso all'inoculazione del materiale patogeno.

Io inclino a credere a questa ultima ipotesi e mi conforta in questo il risultato evidentemente positivo e specifico della ricerca nei cani e nei gatti; di più: se si confrontano le mie curve febbrili con quelle ottenute da Martha Wolstein e da Romme emerge chiara una identità delle curve stesse.

Evidentemente l'infezione parotitica nel cane riveste un carattere diverso da quella dell'uomo in quanto si estrinseca solo con un breve periodo di piressia senza lesioni istologiche; nel gatto io avrei ottenuto due tipi di reazione: una febbrile con caratteri sui generis, diversi da quella dell'uomo e da quella del cane e l'altra con caratteri istologici simili ma più leggeri di quella dell'uomo.

La differenza fra i miei risultati e quelli della Wollstein sta nel fatto che l'autrice americana avrebbe ottenuto negli stessi soggetti la sindrome febbrile e la sindrome istologica mentre io l'ho ottenuta in soggetti diversi.

A questo punto delle conoscenze, torno a dire che il problema della riproduzione sperimentale degli orecchioni è ancora lungi dall'essere risolto in maniera completa; però non è dubbio che una riproduzione di una sindrome morbosa provocata da virus parotitico è ottenibile nei cani e nei gatti come è stata ottenuta nei gatti da Wollstein, da Romme e da me e nei cani per la prima volta con le modalità sopra descritte.

È sconfortante però il rilievo come così pochi siano nella massa degli animali inoculati quelli che hanno reagito in senso positivo; però se si osservano i protocolli delle esperienze si vede come specialmente nei gatti il massimo del risultato ottenuto corrisponde a materiale di inoculazione proveniente da casi in piena efficienza di gravità e usando il succo delle biopsie di testicoli.

In successivi tentativi occorrerà una massima cautela nella scelta del materiale d'inoculazione nel senso di adoperare possibilmente frammenti di organi prelevati per via bioptica in casi gravi nel momento della febbre più alta oppure larghe quantità di materiale patologico.

Quanto al problema se il virus che provoca queste lesioni sia di natura filtrabile o no, la risposta sarà data da lavori successivi: io mi ero prefisso di riprodurre una malattia sperimentale sicura oppure dimostrare l'impossibilità della riproduzione stessa; data la riuscita delle inoculazioni, in secondo tempo bisognerà ripetere il lavoro usando lo stesso materiale previa filtrazione.

È evidente che tutto questo lavoro almeno fino al momento attuale è di interesse puramente scientifico e biologico: l'ottenere con tanta difficoltà una malattia sperimentale non è cosa che possa giovare particolarmente agli scopi pratici di chi si prefigge utilizzare le conoscenze dalla patologia sperimentale di una malattia nella applicazione pratica della profilassi e sopratutto della maniera di infezione umana e della porta d'ingresso nell'uomo che nei riguardi della parotite malgrado tante suggestive ipotesi è tutt'ora fondamentalmente ignota.

Su questo io intendo insistere in quanto che il problema della riproduzione sperimentale della parotite risiede a mio vedere in un prolungamento e in un perfezionamento negli studi da me intrapresi oppure in un'altra via che non può essere che la paziente ricerca di una specie animale costantemente e sopratutto facilmente recettiva oppure una cauta ed oculata osservazione del modo di svolgimento e di contagio di una epidemia umana.

RIASSUNTO.

L'A. riassume in una rivista sintetica quanto esiste in letteratura sull'eziopatogenesi della parotite epidemica.

Dopo aver posto in rilievo come l'ipotesi di un virus filtrabile sia quella più accreditata attualmente, rileva come una dimostrazione sperimentale di infezione parotitica negli animali sia tutt'ora da confermare e da dimostrare.

L'A. pone il problema nei seguenti termini: ricercare una specie animale recettiva al materiale parotitico infettante da inoculare per varia via; una volta trovata tale specie animale e dimostratane la modalità di risposta morbosa all'inoculazione, ricercare con la stessa tecnica in questa stessa specie animale la medesima reazione morbosa ma con materiale filtrato.

L'A. ha inoculato topi bianchi, cavie, conigli, cani, gatti, per via endovenosa, endorachidea, intracerebrale, paraparotidea tonsillare, nella camera ant. dell'occhio, sulla cornea, usando succo di parotide, succo da biopsie testicolari, liquido vaginale, liquor (materiale non filtrato).

Ha seguito gli animali nell'andamento clinico, nella temperatura ed ha praticato l'esame istologico delle ghiandole salivari.

Non ha ottenuto risultati nei topi, nelle cavie, nei conigli. Nei cani ha ottenuto (4 volte su 6) una febbre di tipo simile insorgente fra la VIII e la XII giornata, della durata di circa quattro giorni. Non ha ottenuto lesioni istologiche salivari.

Nei gatti (3 volte su 20) ha ottenuto una caratteristica curva febbrile, ed anche (in due passaggi) la morte spontanea. Ha ottenuto inoltre in altri due diversi casi lesioni istologiche parotidee simili a quelle umane sebbene molto più lievi.

L'A. ritiene di aver ottenuto sui cani e sui gatti, mediante l'inoculazione col materiale parotitico, reazioni morbose e generali e istologiche riferibili ad un agente morbigeno identico.

Ritiene indispensabile una continuazione delle ricerche sui cani e sui gatti con materiale filtrato proveniente da casi gravi, prelevato nell'acme del periodo febbrile.

BIBLIOGRAFIA.

Eziopatogenesi.

Auriat. *Nouvelles recherches expérimentales sur les oreillons*. Gaz. hebd. d. sc. Méd. de Bordeaux, 1921, XLII, 303.

Benard. *Méningite ourlienne et spirochète de Kermorgant*. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 51, 918, 920, giugno 1917.

Id. Discussion. Presse Médicale, 1928, XXXVI, 296.

Bein e Michaelis. *Die Mumspsbakterien*, Verhandl. d. XV Congr., p. inn. Med., 1897.

Bocchini. *Eziologia della Parotite*. Pediatria, 34, 96, 101, genn. 15, 1926.

Busquet et Boudeaud. *Contribution à l'étude des oreillons du chien*. C. R. Soc. Biologie, 1900, p. 675. Presse Médicale, 28 ott. 1901.

Bousquet. *De la transmissibilité des oreillons de l'homme au chien*. Gaz. Hebd. d. sc. Méd. de Bordeaux, 1897, XVIII, 532.

Bordas. *Oreillons. Recherches sur les causes de leur contagion*. Bull. de la Soc. de Biologie, 16-XI-1889.

Capitain et Charrin. *Etiologie des oreillons*. Mém. de la Soc. de Biol., 1881, 33, p. 192.

Id Id. *Les microbes des oreillons*. Compt. r. Soc. d. Biologie, 1881, p. 358.

Castelli. Boll. Soc. d. Cultori di Sc. Med. e Nat., Cagliari, 1910.

Comby. *Diagnostic, Anatomie Patologique et Bactériologie des Oreillons*. Bull. Méd., Paris, 1893, VII, 87, 89.

Craig. *The bacteriology of epidemic parotitis with description of a diplo-bacillus found in the blood and urine*. Yale Med. Jour., 1897, IV, 319.

Colin. *Rapport des oreillons avec les fièvres éruptives*. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1875, XIII, 56.

Cousin. *Que les oreillons doivent être mis au rang des fièvres éruptives*, Union Méd., 1869, VII, 679.

Ecklund. Cit. da Kelsch in *Traité des maladies epidémiques*, 3, 1910, p. 24.

Fichera. *Ricerche batteriologiche sulla parotite epidemica*. Bull. d. r. Acc. di Roma, 1905.

Helfgat. *Causes of epidemic parotitis in adults*. Vrach. Gaz., 31 aout. 1929, pag. 2190.

Gordon. *Experimental production of méningo-encephalitys of Mumsps*. Lancet, marzo 26, 1927, I, 652, 653.

Id. Reports to the local Gov. Boards on public. Healt and Med. Subj., Londres, n. 96, 1914.

Granata S. *Sulla eliologia degli orecchioni da virus filtrabile. Nota preventiva*. Cagliari, sett. 1908, in Bull. Inst. Past., 1908, pag. 1093.

Gundersen W. *Has lethargic encephalitis any relation to epidemic parotitis?* The Journ. of. Infect. Diseases, 1927, vol. 41, n. 4, p. 257.

Grande. *Sul polso raro nella parotite epidemica*. Riforma medica, 1913, p. 599, n. 22.

Haden. *Bacteriology of Mumps, report of findings at Camp. Lee*. Am. J. M. Sc., 158-698, nov. 1919.

Hoge. *Research study of Mumps*. J. Arkhansas M. Soc., 18, 190, 196, marzo 1922.

Herb. Journ. Am. Med. Ass., 1908, II.

Kermorgant Y. *Contributo agli studi sull'etiologia degli orecchioni*. Annali dell'Istituto Pasteur, vol. 39, n. 7, 1925.

Id. *Prévention de la parotite*. J. de méd. de Paris, 46, maggio 1927.

Id. *Etiologie des oreillons*. Thèse de Paris, 1925.

Id. *Etiologie des oreillons*. Rev. Stomat., 28, 367, 1926; Presse Méd., n. 41, 680, 1925.

Id. *Etiologie des oreillons*. Sémaine des Hôp. de Paris, 3, 1926, p. 101.

Id. *Sur l'étiologie des oreillons*. C. R. Soc. de Biologie, 92, 1370-1372, 22 mai 1925.

Id. *Sur la morphologie et le mode de reproduction du spirochète des oreillons*. C. R. Soc. de Biol., 92, 1434-1436, 29 mai 1925.

Id. *Etiologie et prophylaxie des oreillons*. Bull. et mém. de la Soc. de Paris, n. 13, séance du 20 oct. 1926, p. 443.

Korentschewsky W. *Zur Bakteriologie der Parotite epidemica*. Centralbl. f. Bakteriol., ecc. I abt. Ien 1907, XLIV, Orig., 394-407.

Laveran. *Rapport sur une mémoire de Bousquet, ayant pour titre: De la transmissibilité des oreillons de l'homme au chien*. Bull. Acad. Méd. de Paris, 1897, XXXVII, 255.

Id. *Rapp. sur une mémoire de P. Bousquet*. Ibid., 1897, n. 40, p. 255, 259.

Laveran et Catrin. *Sur un diplocoque trouvé chez les malades atteints d'oreillons*. 28 gennaio, p. 95-98. Compd. rend. de la Soc. de Biol.

LETZERICH. *Der bacillus der Parotitis epidemica.* All. Med. Cent. Ztg., 1895, LXIV, 793.
LUSCHI. *Ricerche batteriologiche sulla parotite epidemica.* Gazz. internaz. di Med. Chirurgica, ecc., 1910.
MERLIN. *Quelque considérations sur le microbe des oreillons.* Dauphine Méd., 1897, XXI, 167.
MICHAELIS. *Des microbes des oreillons.* Sémaine méd., année 1897, p. 123. Soc. de Méd. Interne, 1897.
MECRAY and WALSH. *Some notes on the bacteriology of Mumps.* Med. Rec., 1896, I, 440.
MIRONE e REITANI. *Contributo allo studio sulla eziologia della parotite epidemica.* Annali di medicina navale, I, 208, 11 marzo 1929.
ID. ID. *Studi sulla eziologia della parotite epidemica.* Acc. med. di Alessandria; Policlinico, Sez. Prat., 1929, 354.
MERELLI L. *Sulla etiologia della parotite epidemica.* Path. riv. quindic., 1912, pagg. 494-496.
MUELLER. *Zur Aetiologie der Parotitis*, 8° halle, 1883.
NICOLLE CH. et CONSEIL C. R. *Réprodution expérimentale des oreillons chez le singe.* Ac. des Sciences, 48, 1913, p. 340.
ID. ID. Compt. rend. Soc. de biologie, t. LXXV, p. 217, 26, VII, 1913.
NETTER. Citato da JACCOUD. Leç. de Clin. méd. faites à la Pitié, 1883, 84. Paris, 1885, p. 513.
OLLIVIER. *Etiologie et pathogénie des oreillons.* Praticien, 1885, VII, 306.
PHILIBERT. *Nouvelle conception de la pathogénie des oreillons.* Progrès Médical, 23 genn. 1932, n. 4.
PASTEUR. Mém. méd. milit. e navale, 1882.
POORE. *Parotitis communicated from Boy to Dog.* Med. Rec. N. Y., 1889, XXXV, 543.
PONTANO. *Ricerche sulla etiologia, anatomia patologica e fisiopatologia dell'infezione parotitica epidemica.* Acc. Med., Roma, Policlinico, Sez. Prat., 1930, 37, 672.
ROCCHI. *Parotite epidemica. Tentativi di riproduzione sperimentale negli animali e ricerche sulla secrezione salivare.* Policlinico, Sez. Med., 1929, n. 11.
ROCCHI. *Nuovo contributo alle ricerche sulla eziologia della parotite epidemica.* Annali d'Igiene, 1933.
ROMME M. *Recherches expérimentales sur l'étiologie des oreillons.* Presse médicale, Paris, 1919, XXVII, pag. 72.
RITOSSA e NASTASI. *Parotite sperimentale.* Pediatria, 34-825, 1° agosto 1926.
ROEMCKE. *Suspension-stability of blood in morbilli and parotitis.* Acta medica Scand., 68, 123, 1928.
SABRAZÈS e BROUSTET. *Recherches des Spirochètes dans le liquide céphalorachidien, l'urine, le testicule de malades atteints d'oreillons* Compt. rend. Soc. de biol., 97, 863, 864, ott. 13, 1927.
SCHMIEDEN e VOSS. *Parotite e pancreatite sono malattie eziologicamente imparentate?* Zentralbl. f. Chir., 57, 1017, 1023, 26 aprile 1930.
ID. ID. *Klinik u. Pathologie der akuten Parotitis.* Deut. Zeits. f. Chir., Bd. 234. Festchr. p. A. Bier 1931.
TANG. *A preliminary note on a filtrable virus from a patient with mumps.* Nat. Med. Journ. China, 17, 360, 1931.
TEISSIER et ESMEIN. *Étude bactériologique de quarantacinq cas d'oreillons. Étude expérimentale de l'action pathogène du micrococque constaté dans les oreillons.* Mém. de la Soc. de Biologie, 45, 1893, p. 95 e 529. Ibidem. 60, 1906, p. 803, 853, 897.
TROUSSEAU. *Des oreillons, leur nature contagieuse.* Gaz. d. Hôp. d. Paris, 1843, 20, V, 405.
VEDRENES. Mémoire de médec. mil., vol. XXXVIII, 1882, p. 179.
WOLLSTEIN. *An experimental study of parotitis.* Journ. exper. Med., t. XXVIII, p. 4, p. 377-385, 1918.
ID. *Experimental Mumps Meningitis.* Journ. Exp. Med., 1921, 34, 541.
ID. *An experimental study of parotitis.* J. of A. M. A., 24 ag. 1918; v. 71, n. 8, p. 639.
ZOELLER C. *Meningo encephalitis: complication of epidemic parotitis.* Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris, 1927, 111, 970.
ID. *Les oreillons: conceptions nouvelles sur leur étiologie et traitement.* Ann. des labor. clin. 1926, p. 119.
ID. *Du traitement et de la prophyl. des oreillons basés sur les recherches de Kermorgant.* Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôpitaux, 50, 582, 16 aprile 1926. Presse Méd., 1926, p. 505.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XLI Roma, 1° Maggio 1934 - XII Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.

Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Studio sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro.

Dott. M. Torrioli - Dott. V. Puddu.

Nota 1ª. - Tecnica.

In due precedenti lavori, uno di noi (1) (2) si è occupato già abbastanza vastamente della biologia dei megacariociti nelle culture di tessuti in vitro. Le osservazioni fatte lo hanno portato a concludere che le cellule in questione adattandosi abbastanza bene alla vita in cultura non presentano, in tali condizioni di sopravvivenza, che una scarsa mobilità marginale, sono completamente inattivi dal punto di vista fagocitario e non presentano mai nessuna figura interpetrabile come indizio di piastrinogenesi. La presenza di cellule mieloidi nel corpo megacariocitico generalmente ritenuta come indizio di fagocitosi, veniva attribuita a fenomeni di adesione di tali cellule alla superficie del megacariocita. Infine, nel trarre conclusioni da questa serie di osservazioni, si avvertiva che, se la mancanza di mobilità e attività fagocitaria doveva essere presa in considerazione come una reale qualità delle cellule in studio, essendo ambedue queste qualità sempre mantenute e anzi esaltate nella vita in cultura, bisognava andare molto cauti nella interpretazione della mancanza di fenomeni di piastrinogenesi, perchè non si pote-

(1) Torrioli M. Policlinico, Sez. Med., 1929, fasc. 2.
(2) Torrioli M. Bollettino della Soc. It. di Biologia Sperimentale, vol. VIII, fasc. 1, 1933.

vano attribuire senz'altro al vivente i fenomeni osservati lontano da ogni stimolo biologico e da ogni correlazione umorale, ormonica o biochimica. Queste conclusioni, approvate da Cesaris Demel (3) e confermate in parte da lavori sperimentali di Fieschi (4) e di Wuyts (5), ci hanno indotto a proseguire lo studio per portare precisamente l'attenzione sulla azione eventualmente indotta da stimoli biologici, fisici e chimici, sopra i megacariociti sopravviventi.

A questo scopo e per rendere più rigorosamente controllabili e numericamente esprimibili i risultati ottenuti, ci siamo preoccupati in primo luogo della modificazione e della standardizzazione della tecnica.

È noto quale sia la tecnica corrente della cultura dei tessuti in vitro: inclusione cioè di un frammentino di tessuto in una goccia di plasma coagulato con o senza aggiunta di estratto embrionale. Tale tecnica, ormai classica, è indiscutibilmente superiore in ogni caso e permette, sia uno studio citologico accurato dell'alone di migrazione, sia un esame istologico dell'espianto. Nel nostro caso però, essa si prestava male per varie ragioni e sopratutto per il fatto che i megacariociti si rinvengono scarsamente e tardivamente nell'alone di migrazione, nè, data la sopradescritta assenza di movimenti, è facile escludere il dubbio che ci si trovi di fronte a fenomeni di maturazione locale da forme premegacariocitiche o megacarioblastiche, migrate come tali e precedentemente irriconoscibili. Nelle note precedenti veniva fatto accenno ad una tecnica speciale che aveva già dato in argomento buoni risultati e che consisteva nello striscio di un frammentino di midollo sul vetrino coprioggetti e nella immediata copertura con una goccia di plasma che successivamente coagulava. Questa tecnica presenta notevoli inconvenienti e difetti tra cui primo quello di essere fortemente traumatizzante per gli elementi in studio che vengono inoltre a perdere completamente i rapporti spaziali tra l'uno e l'altro.

D'altra parte però essa presenta l'incomparabile vantaggio di permettere l'osservazione immediata di tutti i tipi cellulari tali quali si trovano all'istante del prelevamento e sopratutto senza quelle alterazioni e sdifferenziazioni che accompagnano, precedono e seguono la migrazione nell'alone. Queste ultime considerazioni ci hanno convinto ad adottare questa seconda tecnica pur modificandola con particolari accorgimenti atti ad alleviarne i difetti, e che verranno minutamente descritti in seguito. Non bisogna d'altronde dimenticare che ogni tecnica di biologia sperimentale porta con sè inevitabilmente cause di errore e che l'essenziale sta nell'abbondanza dei controlli e nel rigoroso mantenimento della uniformità di condizione in cui le successive osservazioni si svolgono.

La tecnica seguita è stata, pertanto, la seguente: una cavia di media taglia e giovine veniva narcotizzata con etere, fissata all'apparecchio di contenzione e, aperto rapidamente il torace, venivano estratti dal cuore sinistro cinque cc. di sangue mediante una siringa contenente già un cc. di soluzione di eparina all'1 ‰. Il sangue eparinato veniva raffreddato col ghiaccio, quindi centrifugato per 5-6 minuti. Il plasma così ottenuto era sempre abbondantissimo, senza tracce di emolisi, solo qualche volta un po' torbito

(3) Cesaris Demel A. Pathologica, 1929, n. 458.
(4) Arch. dell'Istituto Biochimico It., 1929, pag. 367.
(5) Le Sang, 1931, n. 4.

(forse in vicinanza dei pasti). Nel frattempo, aperto sterilmente un femore in prossimità dell'epifisi, veniva prelevato un frammento di midollo osseo piuttosto grande che veniva posto in una capsula contenente soluzione fisiologica e quivi veniva spezzettato in blocchetti grandi dalle 4 alle 5 volte quelli usati per le culture con la tecnica classica. Sui vetrini coprioggetti veniva posta una goccia della miscela precedentemente preparata di plasma più liquido in esame. Entro questa goccia uno dei frammenti afferrato con aghi da dissezione veniva agitato energicamente, pur evitando traumi troppo bruschi, finchè tutta la goccia appariva piena di cellule natanti (opacità caratteristica), quindi veniva accuratamente distesa e, dopo essere stata lasciata qualche momento in riposo, veniva coperta con una nuova goccia di miscela, aggiunta delicatamente in modo da non produrre rimescolamenti nelle cellule già adagiatesi sul vetrino.

I preparati così ottenuti, chiusi con la tecnica usuale, venivano posti in termostato e aperti dopo 12-24-48 ore. Previa fissazione in alcool metilico per 5 minuti, la colorazione veniva fatta in una soluzione di Giemsa a una goccia per ogni 2 cc. durante il periodo di 3 ore. I vetrini ancora sporchi ai bordi della cera usata per la chiusura, venivano rovesciati sulla soluzione colorante e lasciati galleggiare. Dopo la colorazione, attraverso un lavaggio rapidissimo in acqua distillata, i preparati venivano montati in una soluzione molto concentrata di gomma arabica, di cui veniva frequentemente e rigorosamente controllata e rettificata la neutralità.

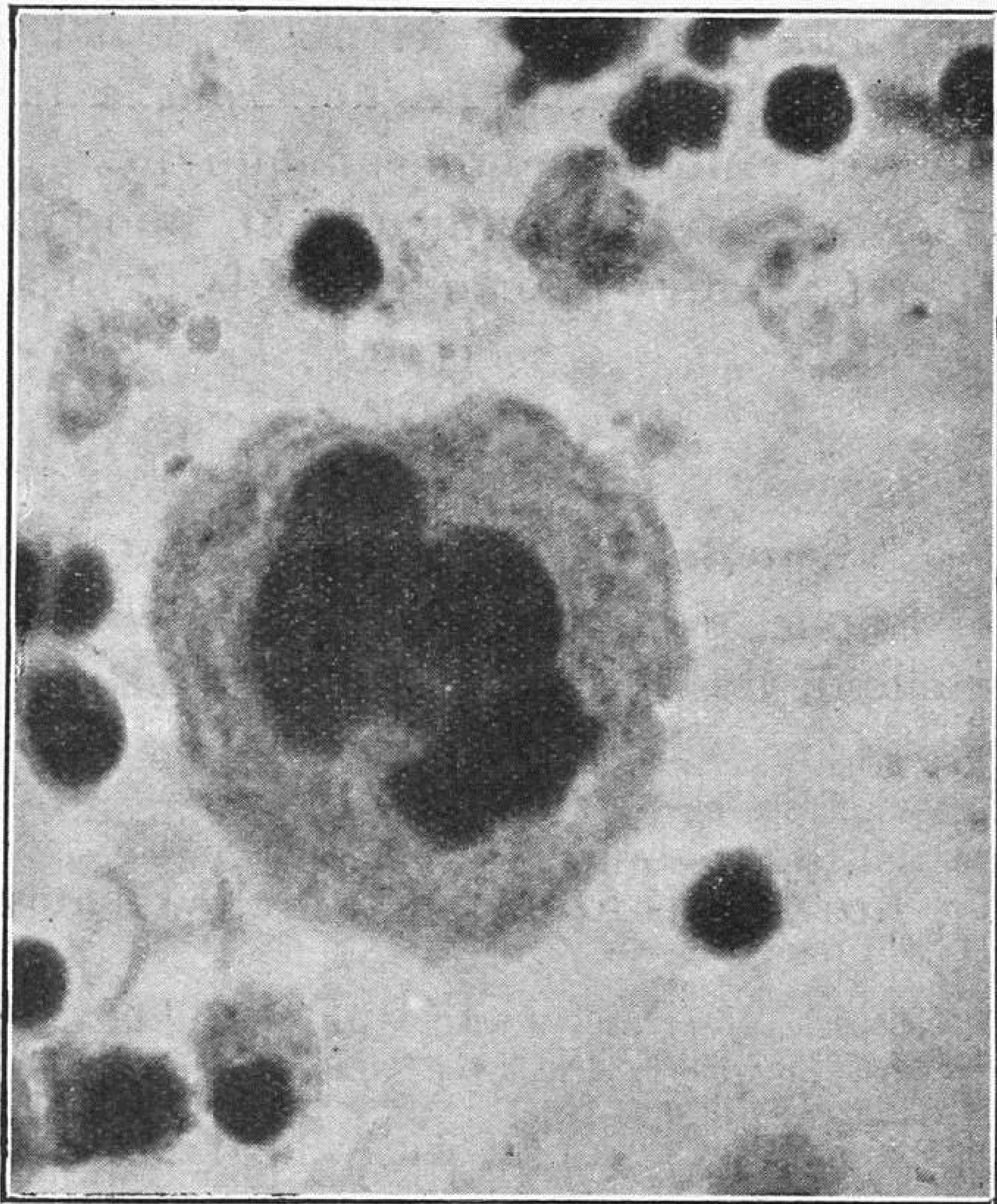


FIG. 1.

I preparati così ottenuti presentano a prima vista una notevole somiglianza con strisci di midollo allestiti con scarsissimo materiale. Tutti i tipi di cellule vi sono rappresentati ed equamente distribuiti. Un più accurato esame fa riconoscere subito che le cellule giacciono su piani differenti; presentano un aspetto normalmente globoso e qua e là mostrano i segni di un movimento interrotto dal raffreddamento e dalla fissazione. I megacariociti si presentano irregolarmente globosi con protoplasma a grossi lobi giacenti su piani diversi e con nucleo a forma diversissima ma per lo più con l'aspetto cilindroide più o meno ripiegato su se stesso (v. f. 1.). Alla periferia la maggior parte delle volte non si notano piastrine. Solo qualche volta si vedono piccoli cumuli piastrinici che, nelle culture allestite con solo plasma, non presentano nessuna tendenza di accrescimento. Anche in culture normali, sebbene raramente, si nota qua e là qualche figura di degenerazione, sia nucleare che protoplasmatica. Ma di queste non parleremo qui, dovendo occuparcene nelle seguenti note dettagliatamente e diffusamente.

Ricorderemo qui solo un fatto che, qualora non tenuto presente, può esser causa anche di errori grossolani. Durante l'allestimento delle culture quale sopra è stato descritto, è facile e anzi pressochè inevitabile che una piccola parte del bordo della goccia di plasma vada incontro ad essiccamento nel breve tempo che precede la chiusura delle culture. Le cellule contenute in questa porzione restano aderenti al vetrino e con la successiva fissazione e colorazione presentano un aspetto perfettamente uguale a quello delle altre cellule, pur non avendo subito affatto le varie azioni biologiche a cui queste ultime sono state sottoposte. Sarebbe, quindi, un grave errore prenderle in considerazione nella lettura del preparato. Fortunatamente, per un occhio esercitato è facilissimo riconoscere fin dove tale alone di essiccamento sia giunto perchè in esso le cellule si presentano distese, affiancate, in tutto simili a quelle di un comune striscio.

Naturalmente, là dove l'esigenza dell'esperimento lo hanno richiesto, siamo ricorsi anche, ma in via eccezionale, a culture eseguite con il metodo classico.

L'osservazione a fresco venne praticata solo rare volte e per particolari esigenze, essendo nostra intenzione di studiare sopratutto le variazioni morfologiche e tintoriali del nucleo e del protoplasma.

Va infine avvertito che con la tecnica sopradescritta può accadere di ottenere culture completamente prive di megacariociti qualora non venga bene scosso il frammento di midollo sul vetrino coprioggetti. Solo una discreta pratica può suggerire la tecnica esatta di questo tempo di preparazione.

RIASSUNTO.

Viene descritta una tecnica che permette lo studio sia a fresco, sia previa fissazione, di megacariociti sopravviventi in vitro ed isolati dalle altre cellule mieloidi fin dal momento dell'allestimento della cultura.

NOTA 2ª. - **Azione di estratti di milza sui megacariociti sopravviventi.**

Dott. V. PUDDU, Dott. M. TORRIOLI.

La prima serie di ricerche secondo l'indirizzo proposto nella precedente nota, ci venne suggerito più che dal piano prestabilito di lavoro, dall'occasione offertaci da due casi di piastrinopenia con sindrome emorragica (morbo di Werlhoff), ricoverati a breve distanza nella nostra Clinica e trattati felicemente con la splenectomia. Avendo così a disposizione i pezzi sterili di milza fresca di ambedue questi casi fornitici dalla cortesia del prof. Alessandri, Direttore della Clinica Chirurgica, che aveva eseguito ambedue gl'interventi, decidemmo di saggiare l'azione di estratti di questi organi sui megacariociti sopravviventi. Come controllo vennero usati estratti di milze, sia prelevate chirurgicamente in splenopatie che nulla avessero a che vedere con il morbo di Werlhoff, sia asportate dal cadavere in autopsie che per condizioni speciali fossero state eseguite a breve distanza dalla morte.

Riportiamo brevemente le storie dei due ammalati che interessano.

CASO I. — Z. Emilio, a. 26, da Padova. Degenza in Clinica Medica: 11-XI-32 - 20-XII-32. Nell'anamnesi familiare tbc. polmonare e renale in una sorella. Nell'anamnesi fisiologica troviamo condizioni normali di vita, nutrizione sufficiente e vitaminica. Il paziente ha sofferto di ripetute otiti e di ripetuti fenomeni anafilattici (orticaria da fragole, edemi angioneurotici da carni suine insaccate). Nel 1917 malaria cui residua splenomegalia constatata anche nel 1927.

Da 5-6 mesi inappetenza. Un mese e mezzo prima dell'ingresso, emorragie puntiformi al tronco. Il 7-XI-1932 rinorragia e gengivorragia profusa. Il giorno seguente ematuria intensa a chiazze ecchimotiche in tutto il corpo. Il 10-XI-1932 melena. All'ingresso in Clinica si constata gengivorragia in atto, petecchie ovunque diffuse, soffusioni sottocutanee e intradermiche in diversi punti; soffusione ecchimotica attorno ai punti di iniezione.

Nulla si riscontra negli organi interni, se si eccettua il fegato palpabile un dito sotto l'arco, lievemente dolente e la milza che raggiunge in alto il sesto spazio e giunge in basso a due dita sotto l'arco, dura, indolente.

All'ingresso gli esami di laboratorio dimostrarono: lieve anemia ipocromica senza leucocitosi. Formula normale, non reticolociti, rari normoblasti. Le piastrine, contate con vari metodi dettero sempre cifre intorno alle 30.000. Laccio +++ dopo 3'. Tempo di emorragia 55'. Nelle orine ematuria microscopica. Cutireazione alla tubercolina. R. W., M. T. R., K. R., negative.

Si inizia una terapia a base di eparina, hemostyl, coaguleno, clauden, calcio.

Dall'11-XI all'11-XII le piastrine risalgono fino a 300.000, la diatesi emorragica si attenua, la prova del laccio diviene negativa, il tempo di emorragia è di 4', quello di coagulazione di 8'. Il 17-XII, splenectomia (prof. Alessandri). Le piastrine seguono la seguente curva:

18-XII	600.000
19-XII	350.000
20-XII	680.000
21-XII	630.000
22-XII	660.000
23-XII	630.000
27-XII	540.000
30-XII	540.000

Decorso post-operatorio regolare. A distanza di mesi, benessere completo, prova del laccio negativa, tempo di emorragia e coagulazione normale.

La milza asportata pesava 120 grammi, era di consistenza un po' aumentata. All'esame istologico, ad eccezione di una iperplasia della capsula, delle trabecole e del connettivo trabecolare, presentava un aspetto normale.

CASO II. — M. Liliana, a. 11, da Roma. Ricoverata in Clinica l'8-XII-32. Nulla nell'anamnesi familiare. Non mestruata, alimentazione congrua ricca di vitamine. Non rachitide. Fino dai cinque anni ecchimosi e petecchie, frequenti epistassi, lunghe emorragie per piccoli tagli, gengivorragie. Negli ultimi due anni, 4-5 metrorragie. Dalla primavera del 1932 all'ingresso, cinque attacchi convulsivi insorgenti alla metà destra del corpo accompagnati da incoscienza e seguiti da sonnolenza con consecutiva debolezza alla metà destra del corpo.

Mai melena, ematemesi, emottisi, ematuria, emartri.

All'ingresso, petecchie diffuse, ecchimosi nelle parti più esposte a piccoli traumi. Sangue stravasato nella congiuntiva destra, croste ematiche nella narice sinistra.

Nulla agli organi interni. Il fegato in alto si delimita al V spazio; si palpa in basso all'arco. La milza si delimita in alto al VII spazio sull'ascellare media; si palpa incostantemente all'arco. L'esame del sangue dà segni di lieve anemia ipocromica con lieve leucopenia e linfocitosi. Le piastrine sono 28.000. Il tempo di emorragia oltrepassa i 30'; il tempo di coagulazione è di 13'. Il coagulo si retrae scarsissimamente Prova del laccio +++. Prova del martello ++. Prova di Koch ++. Nelle urine qualche rara emazia. Cutireazione alla tubercolina. W. R., M. T. R., K. R. negative.

Terapia: 1 fiala di campolon p. die. Il 14-XII piastrine 80.000, il 18-XII piastrine 140.000.

Il 5-I-1933 splenectomia (prof. Alessandri). L'intervento fu praticato alle ore 9 di mattina. Le piastrine presentarono il seguente comportamento:

5-I-1933: ore 10	30.000
» 16	40.000
» 21	76.500
6-I-1933	140.000
7-I-1933	210.000
8-I-1933	350.000
9-I-1933	400.000
10-I-1933	380.000
12-I-1933	450.000
14-I-1933	450.000
21-I-1933	320.000.

Decorso post-operatorio normale. A 5 mesi di distanza dall'intervento benessere completo. Non emorragie, laccio, martello e Koch, negativi. Piastrine 350.000.

Una terza milza asportata chirurgicamente, impiegammo nelle nostre esperienze. Di essa, fornitaci da un Collega, possiamo dir solo che proveniva da un caso di diatesi emorragica piastrinopenica in soggetto con lesioni tubercolari polmonari. La diatesi cessò bruscamente con l'intervento.

Come milze di controllo vennero impiegate 3 milze, di cui 2 asportate dal prof. Alessandri e da lui gentilmente forniteci, appartenevano rispettivamente a un caso di morbo di Banti con complicanze tromboflebitiche e a un caso di ittero emolitico. La terza proveniva dall'autopsia di un bambino morto per medulloblastoma del quarto ventricolo.

Gli estratti di milza vennero eseguiti con la tecnica più semplice. Dovendo approfittare dell'occasione fornitaci dal caso I, non potemmo predisporre il materiale per una tecnica più accurata. E per uniformità di ricerca ci vedemmo, quindi, costretti a seguire lo stesso mezzo per tutte le altre milze. D'altronde la assoluta ignoranza sulla natura di un eventuale principio attivo da estrarre, non ci indirizzava verso una tecnica speciale di estrazione. Ricorremmo precisamente all'estratto acquoso. La milza prelevata sterilmente veniva trattata meccanicamente in modo di allontanare la maggior parte del connettivo. Alla poltiglia così ottenuta, venivano aggiunte 5 parti di soluzione fisiologica in peso durante la triturazione con sabbia in mortai di porcellana. La sabbia e il detrito venivano allontanati mediante prolungata centrifugazione. Per assicurare una assoluta sterilità del liquido venne tentata invano la filtrazione su candela che non riuscì neanche con candele fortemente porose. Ricorremmo allora a un vecchio metodo che ci ha dato però risultati soddisfacenti; l'aggiunta, cioè, di carbone animale. Ripetendo due o tre volte l'operazione, ottenemmo un liquido limpidissimo, roseo, le cui spie culturali in brodo rimasero costantemente sterili.

L'estratto venne impiegato nella proporzione di uno a due, con il plasma di cultura. Per tutto il resto seguimmo scrupolosamente la tecnica descritta nella nota precedente.

***

Come avremo a dire ampiamente nelle note seguenti, in cui ci riserbiamo di parlare dell'azione dei sieri e specialmente dei sieri piastrinopenici sui megacariociti, alterazioni nucleari nei megacariociti sopravviventi anche in cultura normale, sono abbastanza frequenti, (cifre percentuali esatte verranno date nella seguente nota). Nelle culture con estratto di milza, tali alterazioni nucleari si imposero alla nostra attenzione mostrandosi più o meno accentuate nella totalità, o quasi, dei megacariociti sottoposti all'azione degli

estratti nei primi tre casi. Ecco in breve in che cosa consistono tali alterazioni nucleari. Attraverso a infinite gradazioni è possibile osservare dapprima una confusione nel disegno cromatinico nucleare, mentre l'intensità di colo-

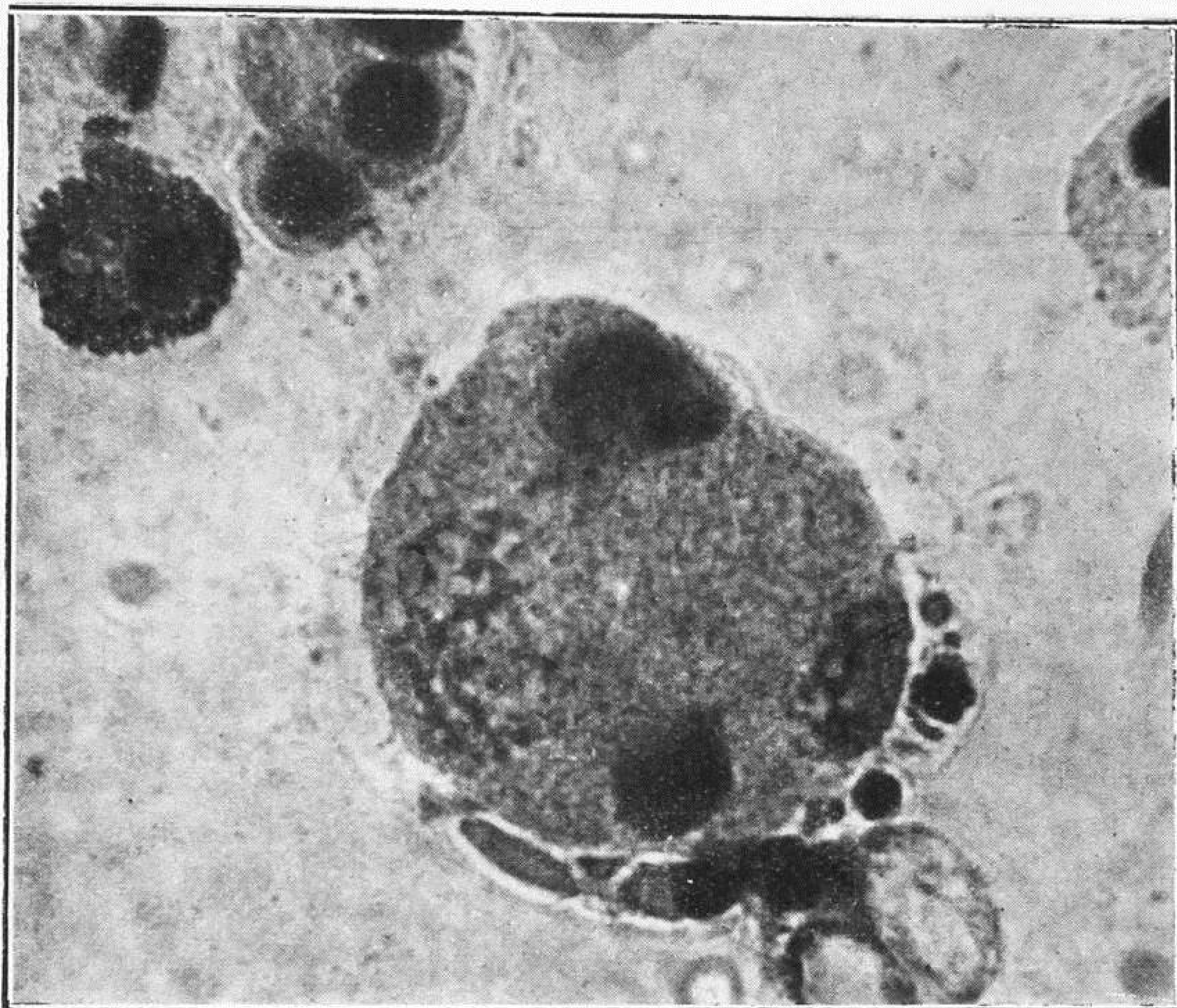


FIG. 1. — Iniziale alterazione nucleare a carico di un solo lobo.

razione diminuisce gradatamente. In forme più avanzate, appaiono qua e là nel nucleo zone completamente scolorate, entro cui sono appena riconoscibili piccole zolle di cromatina che prendono ancora la colorazione caratte-

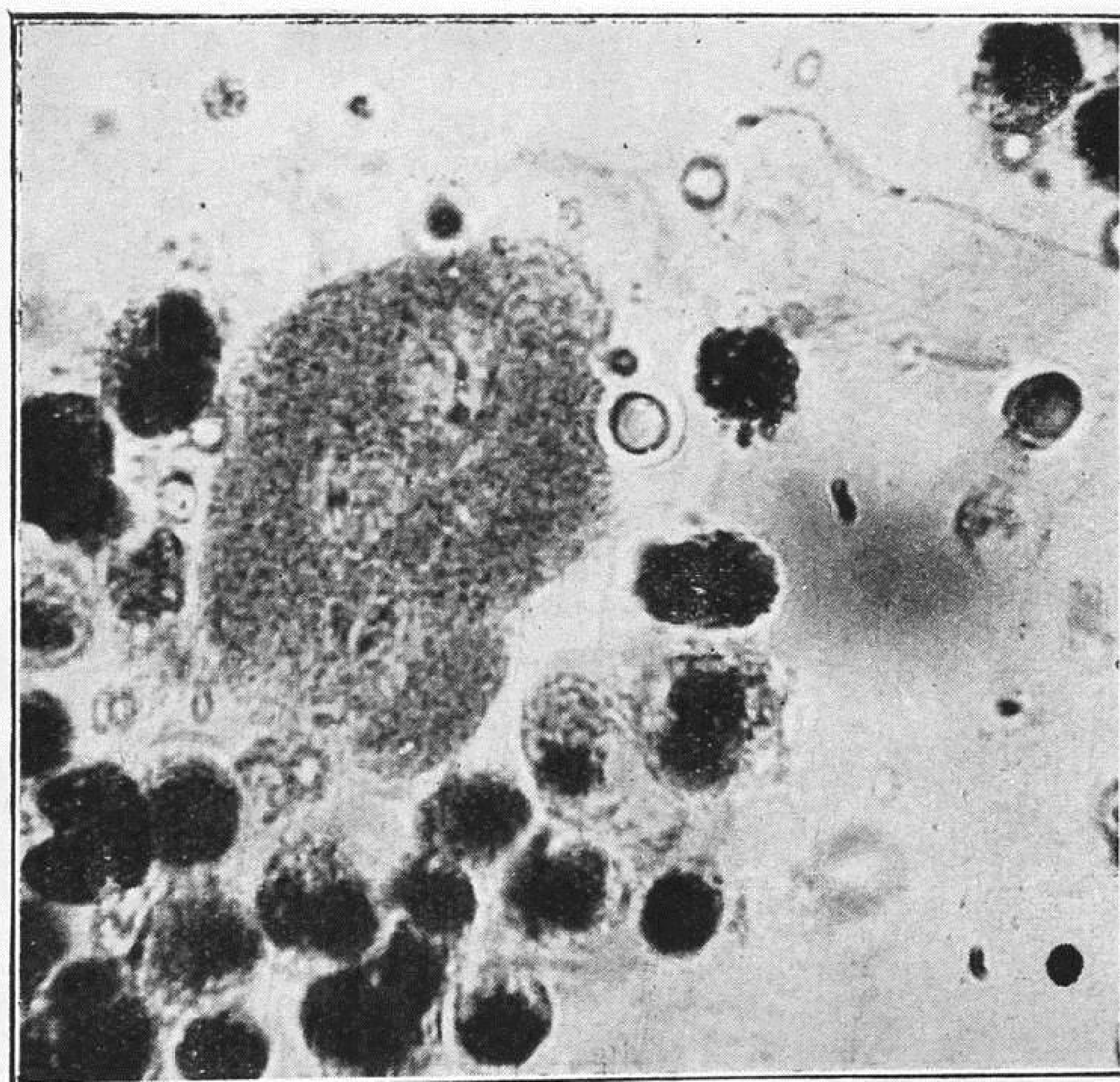


FIG. 2. — Nucleo completamente scolorato. Blocchetti cromatinici disseminati.

ristica. Tali zone scolorate si alternano a zone nucleari ancora colorabili, ma con disegno cromatinico confuso. Attraverso a tutte le gradazioni possibili, si arriva a forme in cui tutto il nucleo è scolorato e solo cosparso qua e là da

zollette di cromatina tingibili, per lo più sotto forma di granuli. Infine non è raro osservare (e le esperienze condotte con l'estratto del caso n. 2 ce ne hanno forniti moltissimi esempi) megacariociti ridotti a un semplice ammasso

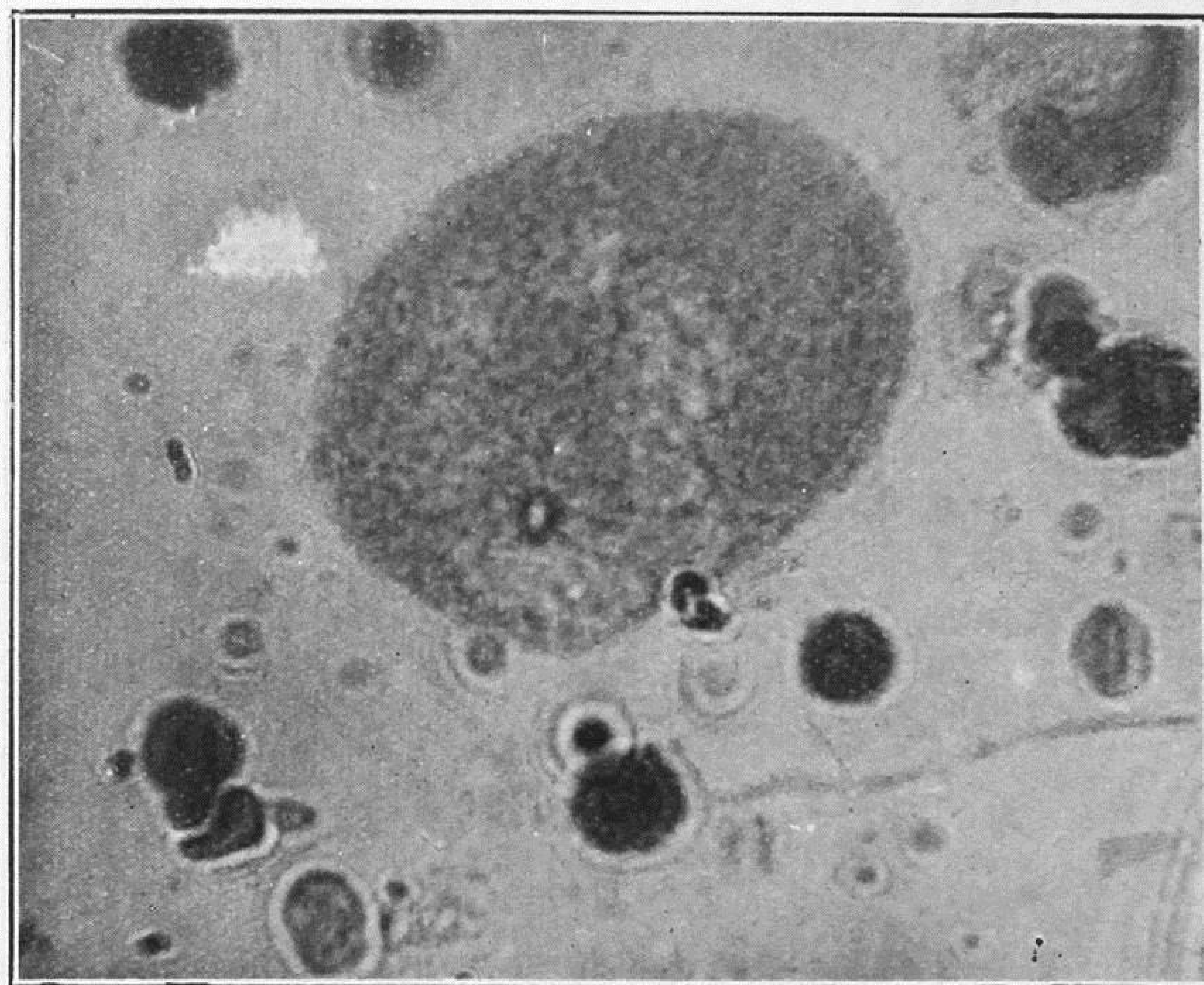


Fig. 3. — Elemento ridotto ad una massa protoplasmatica priva delle caratteristiche granulazioni.

protoplasmatico, per lo più di aspetto granuloso, decisamente tingibile in rosa dall'eosina, in cui il nucleo è ridotto ad una immagine negativa più chiara che ne riproduce esattamente la forma.

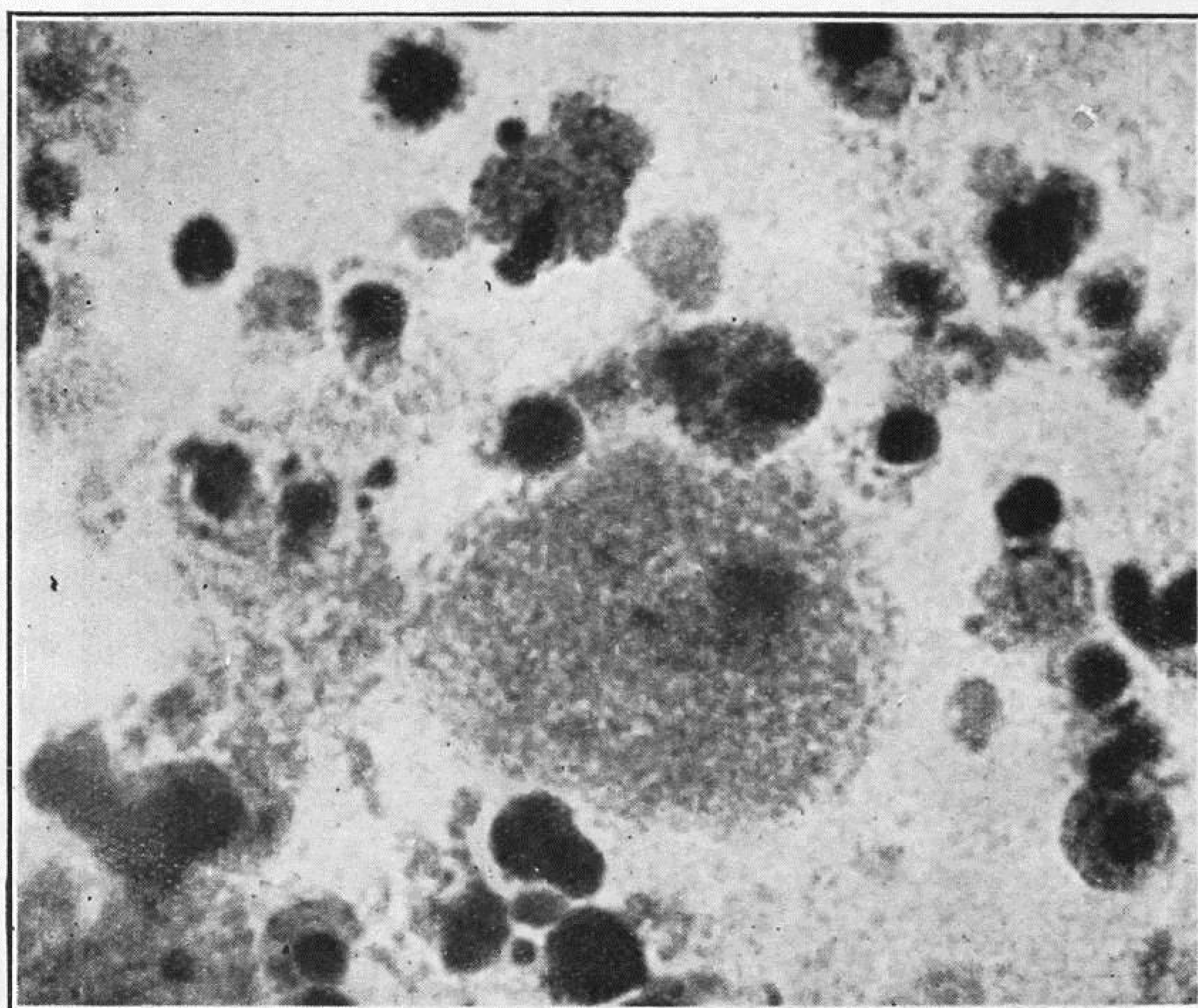


Fig. 4. — Gradi estremi di alterazione.

Accanto a questa serie di alterazioni, di gran lunga le più frequenti, esiste un altro tipo di lesioni basato sulla frammentazione nucleare. La lobatura si accentua, i ponti cromatinici scompaiono, e infine, entro il corpo mega-

cariocitico, sprovvisto completamente dal nucleo normale, si ritrovano macchie picnotiche rotonde, disseminate qua e là. In poche parole possiamo dire che nelle culture con gli estratti delle prime tre milze (piastrinopenici), ca-

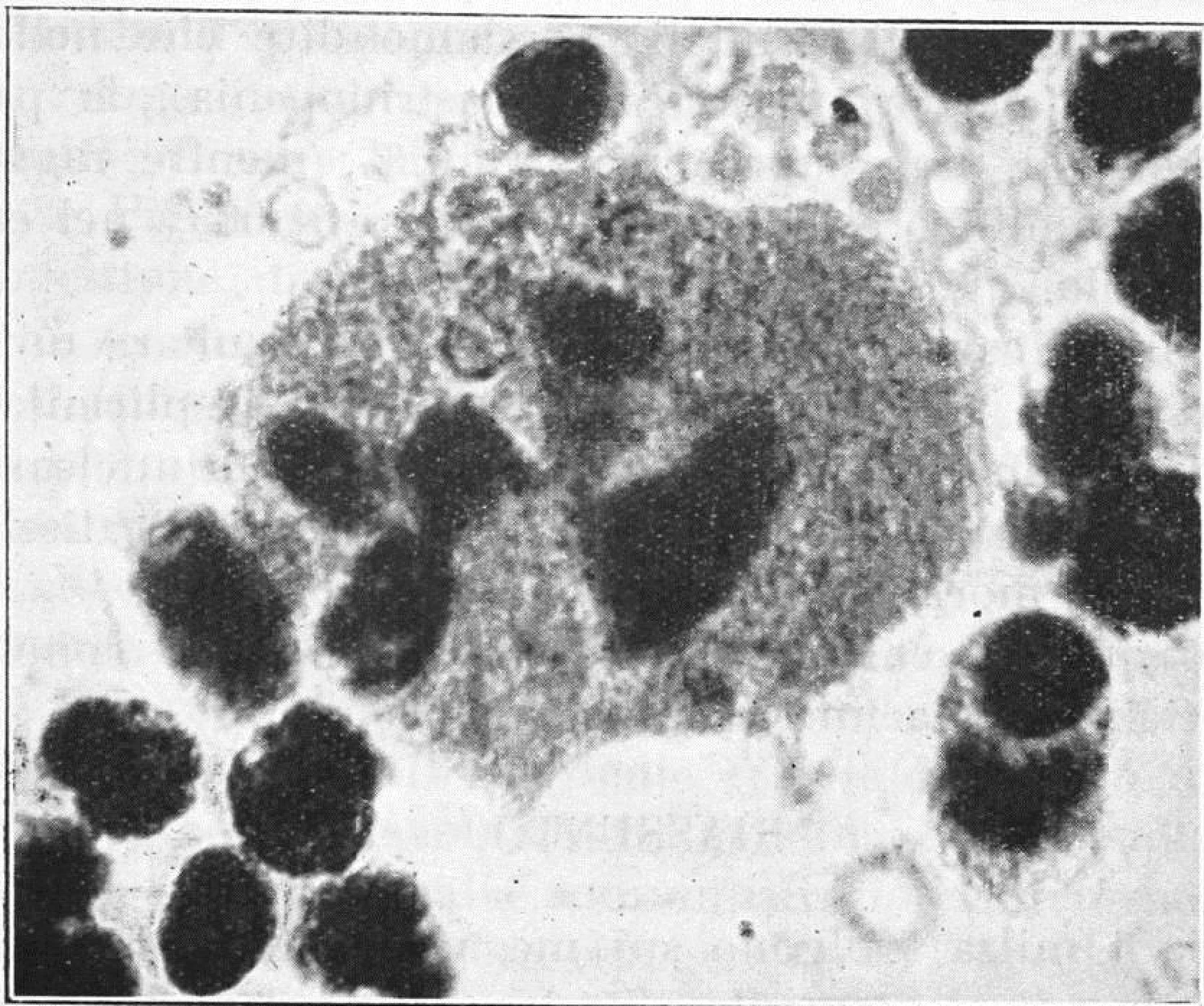


Fig. 5. — Frammentazione nucleare.

riolisi, carioressi e picnosi, sono state osservate nella stragrande maggioranza dei megacariociti e in grado assai elevato. Contrasta con tali alterazioni la perfetta integrità dei nuclei delle cellule circostanti e perfino di quelle adese al

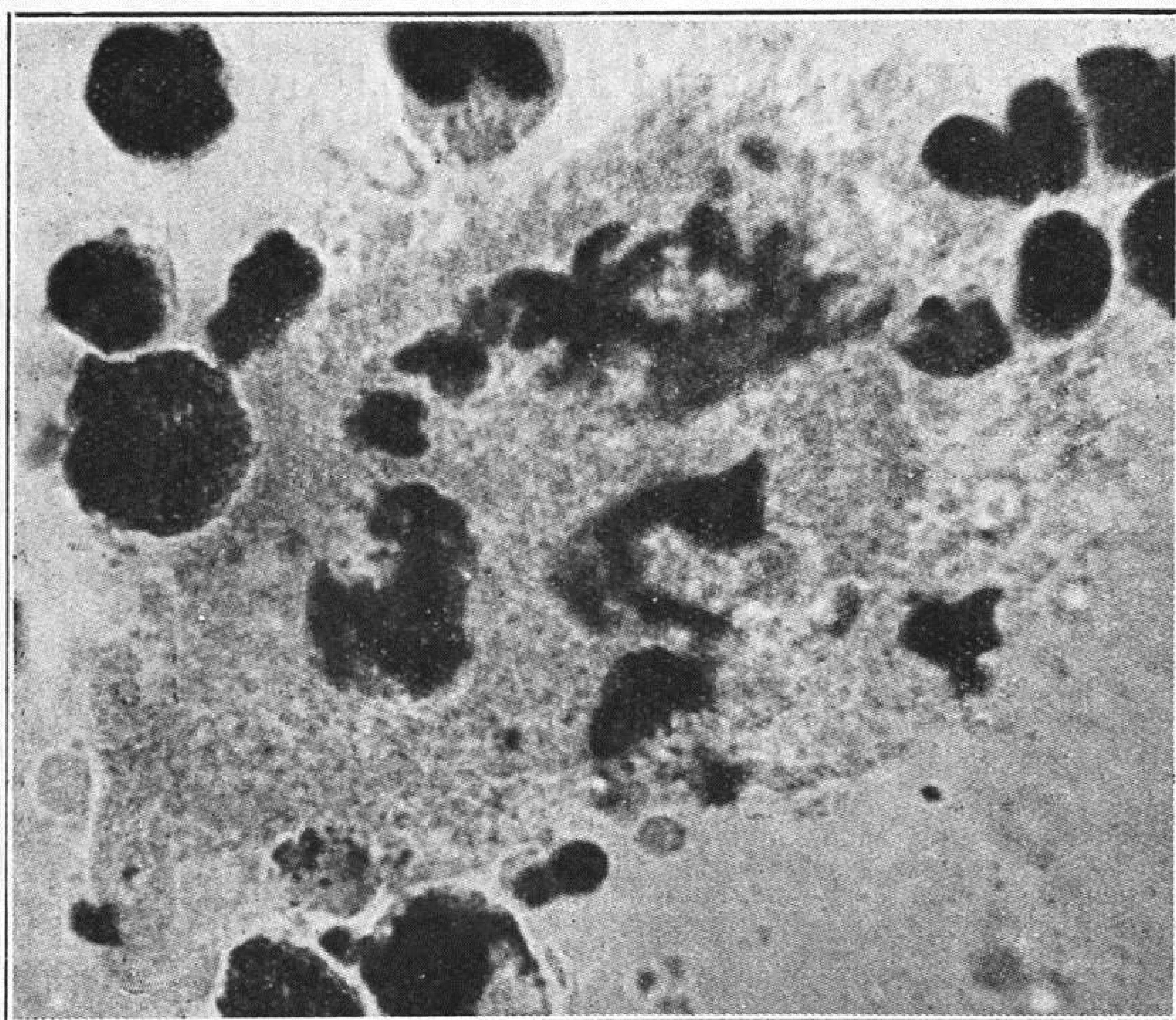


Fig. 6. — Aspetto più avanzato dello stesso processo.

corpo megacariocitico. Le alterazioni protoplasmatiche si riducono, in sostanza, alla scomparsa delle granulazioni azzurrofile che interviene bruscamente e completamente in corrispondenza con le prime alterazioni nucleari.

Dobbiamo subito aggiungere che alterazioni qualitativamente identiche e solo percentualmente inferiori, furono osservate con gli estratti delle milze controllo. Esiste anche in questi una tendenza a non spingere le alterazioni nucleari fino ai gradi estremi, altro che in qualche elemento. Volendo esprimere numericamente questi risultati, possiamo dire che nelle culture con gli estratti di milza nei primi tre casi (piastrinopenia), la percentuale dei megacariociti normali, non superò mai il 10 %, mentre raggiunse il 40 % nel caso di ittero emolitico e di morbo di Banti e il 50 % nel caso di tumore del quarto ventricolo.

Da queste prime esperienze, quindi, parrebbe risultare un'azione tossica degli estratti di milza sui megacariociti in cultura, esplicantesi con alterazioni nucleari e protoplasmatiche, ma prevalentemente nucleari. Tale azione comune agli estratti di tutte le milze, parrebbe essere spiccatissima per quelli di milze di malati di morbo di Werlhoff.

Enunciamo quì brevemente i risultati, rimandando conclusioni definitive ed interpretazione alla fine di questi studi.

RIASSUNTO.

Gli estratti di milza svolgono sui megacariociti sopravviventi in vitro, una azione tossica prevalentemente a carico del nucleo. Tale azione tossica è spiccatissima negli estratti di milza di malati di morbo di Werlhoff con i quali si ottengono percentuali altissime di elementi colpiti.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. F. GALDI.

Azione dinamico-specifica negli epatopazienti e ricambio intermedio sotto stimoli ormonici.

GIACOMO BAGNARESI
Assistente e docente

MARTINO POLITZER
Assistente volontario

Nello studio dei vari ricambi quello degli idrati di carbonio sembra presentare le più evidenti correlazioni col ricambio energetico.

Le ricerche di Jahn, Achard e Binet, Lami e numerosi altri AA. hanno dimostrato che la introduzione di glucosio (cui segue iperglicemia) determina un aumento del ricambio gassoso.

Secondo Barrenscheen e Eisler la curva ascendente della glicemia alimentare consta di due fasi, di cui la prima esprimerebbe l'aumento del glucosio circolante per liberazione endogena, la seconda invece sarebbe in rapporto col passaggio in circolo del glucosio assorbito dal canale alimentare.

La prima fase sarebbe determinata da stimolazioni neurovegetative sul parenchima epatico; l'ingestione di zucchero o di amidacei provoca un eccitamento che per il tramite del simpatico agisce sulla glicogenolisi epa-

tica. Si sa infatti che la ergotamina come paralizzante del simpatico inibisce la iperglicemia alimentare (Moretti, Cesa Bianchi, Bossa).

Ma dopo l'ingestione di zucchero non si assiste soltanto ad un maggior consumo di O_2, perchè anche il CO_2 espiratorio viene emesso in maggior copia, per cui anche il quoziente respiratorio (Q-R) si eleva.

Brechmann dopo introduzione di zucchero ha visto innalzarsi il Q-R fin quasi all'unità. Burger ha notato che in queste esperienze aumenta il consumo di O_2 e l'eliminazione di CO_2. Le modificazioni del ricambio gassoso dopo l'ingestione di zucchero non si può d'altronde riferire ad una iperpnea, perchè le ricerche di Weiss e Klein hanno dimostrato in base al raffronto del CO_2 emesso e del CO_2 sanguigno che mentre aumenta il quantitativo di CO_2 espirato non si osservano modificazioni quantitative del CO_2 contenuto nel sangue; si assiste quindi in questo caso ad una reale iperproduzione di CO_2.

L'abbassamento del Q-R nel diabete sta infatti a testimoniare che l'organismo non è in grado di utilizzare il glucosio a scopo energetico provvedendo alla sua combustione. Il quoziente respiratorio ordinariamente basso nel diabete si eleva considerevolmente dopo una cura insulinica od anche estemporaneamente in seguito alla somministrazione di ormone insulare.

A questo proposito si deve aggiungere però che dal comportamento del Q-R non si possono trarre in ogni caso deduzioni certe e sicure per l'ossidazione e la combustione dei carboidrati. Questo si otterrebbe soltanto alla condizione che l'organismo bruci quantitativi costanti degli altri materiali energetici (grassi e proteine). Il consumo di O_2 d'altra parte non rispecchia esattamente le ossidazioni organiche, che possono compiersi senza consumo di ossigeno (ossidazioni sintetiche o per riduzione); inoltre anche il fattore CO_2 può venire variamente influenzato da cause estranee alla combustione dei carboidrati.

Basta citare a questo proposito l'influenza dell'equilibrio acido-base sulla emissione di CO_2 per comprendere agevolmente che variazioni di tale equilibrio possono indurre modificazioni cospicue del Q-R, le quali sono perfettamente indipendenti dai processi ossidativi del glucosio. Lami, in una serie di ricerche, ha constatato che il ricambio energetico è sottoposto a sensibilissime regolazioni neuro-vegetative, e che la stessa azione dinamico-specifica degli alimenti (a. d. s.) si deve considerare non tanto come l'espressione della combustione delle sostanze alimentari introdotte dall'esterno, ma piuttosto l'aumento del ricambio energetico nel corso dell'a. d. s. esprime la combustione di materiali che appartengono per buona parte ai depositi organici.

Interessante è inoltre la constatazione che le sostanze farmacodinamiche, le quali influenzano la glicemia, provocano quasi tutte delle modificazioni del ricambio gassoso. Queste sostanze agiscono ordinariamente mobilizzando degli ormoni ai quali si devono attribuire le più attive modificazioni del ricambio gassoso.

Naturalmente non si può schematizzare il fenomeno, nè si possono ammettere fra glicemia e ricambio gassoso dei diretti e reversibili rapporti di interferenza, nel senso che ad ogni iperglicemia debba corrispondere un aumento del ricambio gassoso e viceversa. Le eccitazioni neuro-ormoniche che seguono l'introduzione del cibo o che intervengono nel corso di stimolazioni che giungono all'organismo *ab externo*, mantengono un carattere

spiccatamente individuale e di conseguenza le modificazioni che esse apportano al ricambio intermedio idrocarbonato ed a quello gassoso presenteranno un'impronta individuale. Queste stimolazioni farmacodinamiche infatti possono trovare degli speciali e momentanei atteggiamenti del ricambio che conducono a risultati diversi da quelli che si otterrebbero in condizioni abituali. Non è difficile perciò riscontrare che l'insulina in un soggetto normale innalzi il quoziente respiratorio (Q-R), abbassando il consumo di O_2, e aumentando l'emissione di CO_2, mentre la stessa dose di insulina in un altro soggetto normale determina un forte consumo di O_2 restando invariata l'emissione di CO_2 (Jahn).

L'iperglicemia alimentare, secondo le teorie che ammettono l'origine endogena di tale glucosio, trova grande analogia con quella che segue all'introduzione parenterale od endovenosa di adrenalina. Il meccanismo si ridurrebbe in tutti e due i casi ad un'eccitazione simpatica con la quale si favorirebbe la glicogenolisi epatica. Sotto questo aspetto si è cercato di fondare sulla reazione iperglicemica all'adrenalina una prova della funzionalità epatica (Barok e Rednik). Però come avremo campo di fare osservare successivamente, se in certi casi di lesioni epatiche manca od è scarsa la reazione iperglicemica all'adrenalina, d'altra parte vi sono casi in cui può aversi come normalmente un'elevazione notevole del tasso ematico del glucosio.

In ogni caso non è da dimenticare che la mancanza della reazione glicemica all'adrenalina si verifica soltanto nell'evenienza di alterazioni molto gravi della funzione epatica (Brill).

Non mancano opinioni contrarie secondo le quali l'iperglicemia adrenalinica non dipenderebbe dalla glicogenolisi epatica, ma il tenore ematico del glucosio si eleverebbe perchè l'adrenalina impedisce la fissazione dello zucchero circolante, impedendo la funzione glicogenetica. Secondo i Cori l'adrenalina impedirebbe l'utilizzazione del glucosio da parte dei muscoli, e quindi l'iperglicemia che si osserva dopo l'introduzione di questa sostanza dovrebbe riferirsi ad un'insufficiente consumo di glucosio alla periferia. Questi AA. non avrebbero trovato durante l'azione dell'adrenalina alcuna modificazione della glicemia capillare artero-venosa.

Però Eadie esperimentando sugli animali ha potuto constatare che pezzetti di fegato prelevati durante l'azione dell'adrenalina hanno un più scarso contenuto di glicogene di quelli prelevati prima che si svolgesse l'azione dell'adrenalina. Questo fatto starebbe a provare che effettivamente l'adrenalina mobilizza il glucosio dal fegato.

Se si considera l'aumento del ricambio gassoso che si verifica dopo somministrazione di adrenalina si vede subito che anche questo campo è largamente dibattuto. Vi sono AA. che ammettono un aumento del ricambio gassoso dopo adrenalina, spiegandolo con la combustione del glucosio che si versa in eccesso nel sangue. Altri AA. invece ritengono che l'adrenalina influenzi il ricambio gassoso agendo direttamente sui suoi componenti. Bornstein ammette che l'aumento del consumo di O_2 dipenda da eccitazione muscolare che arriva sino al tremore e quindi determina consumo di O_2 per lavoro muscolare; la più forte eliminazione di CO_2 dipenderebbe da iperventilazione polmonare provocata dall'adrenalina (Erichson appoggia tale ipotesi poichè ha osservato che il massimo rialzo del Q-R non coincide con la più intensa elevazione della glicemia).

Con ogni verosimiglianza però l'aumento del ricambio gassoso che si verifica di solito dopo adrenalina deve riferirsi ad una combustione di carboidrati, ma una condizione necessaria affinchè si compia questa ossidazione degli idrati di carbonio è che si abbia una scarica corrispondente di insulina. L'adrenalina può mobilizzare il glucosio dai depositi organici di glicogene, ma spetta all'insulina la funzione di provvedere alla sua utilizzazione. Le strette correlazioni fra ormone surrenalico ed ormone insulare sono largamente note perchè sia necessario insistere sull'argomento. Nei diabetici la povertà della secrezione insulare permette che si svolgano delle altissime curve iperglicemiche sotto l'azione dell'adrenalina.

In ultima analisi si può dire che ogni elevazione glicemica viene a stimolare la secrezione insulare che provvede così a mantenere bassi i valori della glicemia e nel contempo permette la utilizzazione dei glucosio provvedendo alla sua combustione o alla sua polimerizzazione (Zunz e La Barre).

Secondo Lami l'aumento del ricambio energetico che si verifica dopo adrenalina esprimerebbe, non tanto uno stimolo alle ossidazioni tissurali di origine adrenalinica, ma invece dipenderebbe dalla secrezione insulare che viene stimolata in seguito all'iperglicemia adrenalinica.

Zunz e La Barre hanno visto che nel cane l'iniezione endovenosa di adrenalina determina un aumento dell'insulina contenuta nella vena pancreatica e questo aumento permane anche dopo la sezione vagale, per cui gli AA. ammettono che questa iperinsulinemia adrenalinica sia provocata dall'azione diretta dell'ormone surrenale sul tessuto insulare.

Gottschalk, operando su cellule epatiche e muscolari sopravviventi ha potuto dimostrare in vitro che l'adrenalina impedisce la distruzione ossidativa dei carboidrati: questa funzione invece sarebbe svolta dall'ormone insulare, che sotto questo aspetto può considerarsi antagonista dell'adrenalina: però in questo campo di correlazioni endocrine non è più giustificato il termine di antagonismo, poichè in condizioni sperimentali come in quelle patologiche, le azioni endocrine interghiandolari non sempre conducono ad effetti di antagonismo inibitorio, ma piuttosto provocano fra di loro eccitamenti secretori reciprochi la cui finalità viene espressa da un'esaltazione della funzionalità temporanea di alcuni organi a secrezione interna. Questo è il caso, ad es., dell'iperinsulinemia endogena qualora in soggetti normali venga iniettata *ab externo* una certa dose di adrenalina o venga somministrato zucchero: in queste condizioni l'iperglicemia troverebbe un correttivo nella secrezione insulare che permette così di utilizzare l'eccesso di glucosio circolante.

Recentemente Viale e la sua scuola come pure altri AA. (Britton e Silvette), attribuiscono fondamentale valore all'ormone corticale nel ricambio degli idrati di carbonio.

Specialmente il glicogene epatico e la glicemia si innalzerebbero sotto l'azione dell'ormone corticale mentre interverrebbero fenomeni glicolitici molto spiccati a carico dei muscoli (De Flora).

Assai meno numerose sono le ricerche sull'azione dell'adrenalina nei riguardi del ricambio proteico.

Secondo Mizokami l'adrenalina stimola il ricambio proteico e questo si verifica anche sugli organi isolati (fegato, rene) poichè fa aumentare l'azoto residuo nel liquido della loro perfusione (Ssentjurin).

Okada e Hagashi non hanno riscontrato invece variazioni dell'aminoa-

cidemia dopo adrenalina. Non è precisata l'azione dell'adrenalina sulla desaminazione epatica; sembra però che questa attività del fegato venga ostacolata dall'adrenalina (Bufano).

Agnoli ritiene che il prodotto del lobo anteriore dell'ipofisi acceleri la funzione desaminante del fegato.

Accenneremo brevemente alle influenze che esercita l'insulina sul ricambio dei gas, perchè l'argomento in questi ultimi anni è stato fonte di numerosissime ricerche.

Dickson, Eadie e altri AA. operando sui cani hanno osservato che l'insulina oltre ad aumentare il volume della respirazione aumenta il ricambio gassoso ed il metabolismo basale: l'aumento massimo della respirazione corrisponde alla più intensa fase ipoglicemica.

Awley ha confermato le ricerche precedentemente esposte ed ha riscontrato che l'aumento del Q-R, che si verifica dopo insulina, deriva da una diminuzione del consumo di O_2 e da un contemporaneo rialzo dell'emissione del CO_2.

Matton avrebbe riscontrato un fugace e non costante aumento del CO_2 il quale aumento coinciderebbe col periodo di più spiccata ipoglicemia.

Lyman, Nicolls e Cann hanno osservato che l'insulina iniettata per via intravenosa in dose di 2,5-3 unità determina un aumento del Q-R che raggiunge il massimo valore 30' dopo l'iniezione. Nei diabetici l'aumento di eliminazione di CO_2 sarebbe più cospicuo.

Secondo Laroche e Taquet le modificazioni più appariscenti provocate dall'insulina sarebbero a carico del CO_2 la cui emissione aumenta considerevolmente e su questo aumento del CO_2 sotto l'azione dell'insulina concordano le ricerche della quasi totalità degli AA.

Contrastanti sono invece le conclusioni nei riguardi del consumo di O_2 che aumenterebbe secondo alcuni (Pember, Macleod, Bernhard, Dale, ecc.) non varierebbe secondo altri (Hèdon, Staub, Kellaway e Hughes, Laroche e Tacquet). Gabbe, Campbell e Dudley, Olmsted e Taylor hanno osservato invece diminuzione del consumo di O_2 durante l'azione dell'insulina.

Non si deve dimenticare però che l'azione dell'insulina esogena è proporzionale al livello dell'insulina endogena (Staub) e che l'azione dell'insulina esogena si somma all'azione di quella endogena qualora si somministri insulina e glucosio. Lo stimolo del glucosio provoca infatti una scarica di insulina endogena col risultato di avere una doppia azione insulinica endogena ed esogena: in tali casi il Q-R aumenta moltissimo ed è facile che avvenga la trasformazione dei carboidrati in grassi (Schellong e Hufschmidt, Cassano).

Riguardo all'azione dell'insulina sul glicogene epatico si ammette da alcuni AA. (Callazo, Händel e Rubino, Cori) che l'insulina favorisca la glicogenolisi epatica. Secondo Macleod, Cormick, Staub non si avrebbe una glicogenolisi epatica da insulina.

In vitro l'insulina inibisce la gliconeogenesi epatica ed infatti diminuisce il consumo di O_2, mentre nei tessuti periferici aumenta prevalentemente il consumo di zucchero e di O_2 (Geelmuyden, Sotgiu).

Abbastanza concordi sono i risultati delle ricerche condotte sull'aminocidemia durante l'azione insulare.

Luck, Morrison e Fisk hanno riscontrato nell'uomo normale un abbassamento dell'aminoacidemia durante l'azione dell'insulina.

Wieckmann ha riscontrato diminuzione del tasso aminoacidemico nel corso dell'azione insulare che si provoca con la somministrazione di glucosio.

In tesi generale si ammette quindi che l'insulina aumenti le attività desaminanti del fegato (Rieck e Luck, Bufano, Reiss e Schwach).

L'importanza del fegato rispetto al ricambio idrocarbonato è troppo conosciuta perchè si comprenda la facilità con cui si incontrano disturbi glicoregolatori negli epato-pazienti. Le variazioni della glicemia post-alimentare possono mostrare diverse modalità ed interessano sia l'elevazione del tasso glicemico, sia la durata della reazione glicemica. Negli epato-pazienti si può infatti riscontrare iperglicemia intensa di breve o di lunga durata, iperglicemia normale o ritardata con massima durata della fase iperglicemica, oppure assenza di reazione iperglicemica ed anche ipoglicemia (Zagari).

Achard e Binet in ammalati di cirrosi epatica hanno riscontrato una discreta elevazione glicemica dopo la somministrazione di 20 gr. di glucosio.

Condorelli in numerose esperienze condotte negli epato-pazienti ha potuto riscontrare che la somministrazione di 20 gr. di glucosio conduce talora ad un'elevazione cospicua della glicemia. Però in casi di gravi lesioni distruttive del fegato si sono riscontrate da questo A. innalzamenti lievissimi della curva glicemica. Condorelli in base a questa mancata correlazione fra entità delle lesioni epatiche ed aumento della glicemia post-alimentare insiste sul concetto che la glicemia alimentare è un'esponente di disfunzione epatica, cioè di perturbamento dei meccanismi glicoregolatori del fegato: le forti iperglicemie alimentari in questi soggetti non sono un indice di ipofunzione o di insufficienza epatica.

In un precedente articolo (*), uno di noi ha esposto i risultati di alcune ricerche condotte negli epato-pazienti, dei quali ha studiato il comportamento del ricambio gassoso, della glicemia e dell'aminoacidemia dopo l'introduzione orale di un pasto *standard*, composto prevalentemente di proteidi, ma senza l'esclusione di grassi e di carboidrati.

Negli epatici considerati l'a. d. s. apparve poco intensa; il ricambio energetico dei cirrotici presentò un valore scarsissimo.

Negli epato-pazienti la emissione di CO_2 si mostrò piuttosto bassa e così pure inferiore alla norma si mantenne il Q-R. Tale comportamento del CO_2 e del Q-R apparve con maggior evidenza nei cirrotici. Il ricambio gassoso degli epato-pazienti si dimostra quindi notevolmente alterato poichè l'a. d. s. si svolge in questi casi con bassa intensità, ma quello che più colpisce nell'esame dei valori del ricambio gassoso è la scarsa emissione del CO_2 ed il basso Q-R.

La iperglicemia alimentare nel normale si accompagna ad aumento del ricambio gassoso perchè si verifica una combustione di glucosio, tanto che anche il Q-R tende talvolta ad alzarsi; negli epato-pazienti in seguito all'introduzione del pasto abbiamo assistito invece a scarsissime elevazioni del CO_2 espiratorio (talvolta anche ad abbassamenti), per cui il Q-R ha mostrato una netta tendenza ad abbassarsi nel corso delle prove. Come abbiamo già

(*) G. Bagnaresi. *Azione dinamico-specifica e ricambio intermedio negli epatopazienti.* Arch. di Pat. e Clin. Med., vol. XII, fasc. V, 1933.

accennato negli epatici abbiamo riscontrato una piccola elevazione glicemica post-alimentare e quindi questo atteggiamento del ricambio gassoso potrebbe rientrare nel quadro di una scarsa mobilizzazione e di una difettosa combustione di glucosio.

La scarsa reazione glicemica potrebbe riportarsi ad una scarsa glicogenolisi e questa a sua volta alla povertà di glicogene del fegato, fatto questo che si è riscontrato da moltissimi AA. nel corso delle malattie epatiche. Però questo particolare atteggiamento del ricambio gassoso degli epatici potrebbe anche testimoniare l'alterazione di altre funzioni epatiche, cioè di quelle funzioni che compendiano specialmente il ricambio intermedio delle sostanze azotate. Nè possiamo dimenticare a questo proposito le modificazioni dell'equilibrio acido-base che tanta parte hanno nelle variazioni del ricambio gassoso.

Ci siamo quindi proposti con le presenti ricerche di osservare se alcune sostanze ormoniche iniettate contemporaneamente all'ingestione del pasto potessero modificare ed in quale misura il ricambio energetico, che si era preventivamente determinato con la sola ingestione del pasto.

Siccome però l'a. d. s. degli alimenti dipende in massima parte da eccitazioni neuro-ormoniche abbiamo voluto indagare se la scarsa a. d. s. che si era già riscontrata negli epato-pazienti in occasione delle precedenti ricerche fosse l'espressione di una deficienza delle stimolazioni vegetative che determinano dopo il pasto l'aumento del ricambio energetico.

Si sono sperimentate perciò sostanze ormoniche che già a digiuno influenzano nettamente l'a. d. s. degli individui normali.

Inoltre queste sostanze (adrenalina, insulina, ipofisina) modificano in modo assai accentuato il tasso glicemico e per questo ci siamo proposti anche di osservare se le variazioni del tasso glicemico in seguito all'introduzione degli ormoni mostrasse qualche rapporto con eventuali modificazioni del ricambio gassoso.

Il pasto somministrato era così composto:

carne magra	gr.	200
latte	»	200
pane	»	100
burro	»	50

Si praticava dapprima una determinazione del ricambio gassoso a digiuno provvedendo contemporaneamente al dosaggio della glicemia e dell'aminoacidemia: poi si somministrava il pasto *standard* praticando poi di ora in ora determinazioni del ricambio gassoso, della glicemia e dell'aminoacidemia fino a che la curva del ricambio gassoso tendeva a discendere. In alcuni casi si è praticato il dosaggio degli aminoacidi nelle urine e quello della riserva alcalina e dell'ammoniemia nel sangue.

In una seconda serie di prove si sottoponevano i pazienti ad uguali determinazioni che però venivano praticate dopo la somministrazione del pasto *standard* e dopo la contemporanea iniezione di un ormone. Si è usata adrenalina Clin alla dose di 1 mmgr. iniettata per via intramuscolare.

L'insulina Lilly si è adoperata anch'essa per via intramuscolare in dose di 20 U.

Le determinazioni del ricambio gassoso e le varie prese di sangue nel corso delle prove sono state distanziate fra di loro da un intervallo di un'ora.

Le determinazioni del ricambio gassoso sono state praticate con l'apparecchio di Knipping.

La glicemia si è dosata col metodo di Folin-Wu; l'aminoacidemia col metodo colorimetrico di Folin.

Per la descrizione di tali metodi si rimanda ai lavori di Lami ed al trattato di Biochimica di Rondoni.

OSSERVAZIONI.

La prova praticata con l'insulina (fig. 2) mostra in confronto della fig. 1 una curva più elevata del consumo di O_2; inoltre l'eliminazione di CO_2 tra la 1ª e la 2ª ora è stata fortissima. Ne è risultato perciò una notevole elevazione del Q. R. che allo scadere della prima ora ha raggiunto l'unità. La glicemia ha subito un fortissimo abbassamento che è stato più forte alla fine della prima ora.

Mentre in questo caso l'aminoacidemia dopo il pasto standard si è elevata considerevolmente, dopo insulina si sono riscontrati valori aminoacidemici inferiori a quelli osservati a digiuno.

OSSERVAZIONE I. — Epatite luetica.

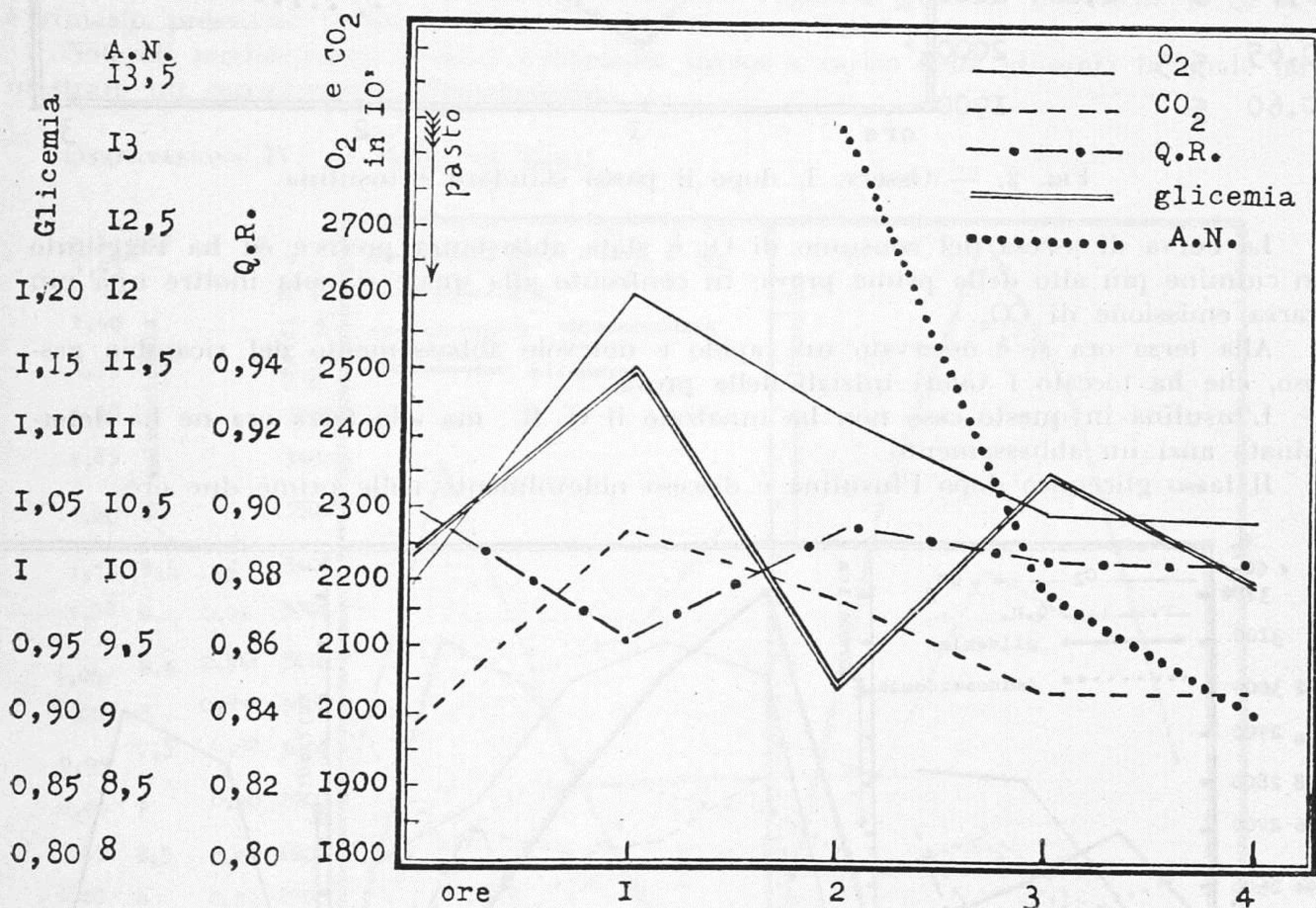


FIG. 1. — A d. s. dopo il pasto standard.

OSSERVAZIONE II. — Epatomegalia da periepatite.

La prova praticata con l'adrenalina mostra un consumo di O_2 maggiore della prova precedente, anche l'eliminazione del CO_2 ha sorpassato le cifre riscontrate col semplice pasto standard.

Il ricambio gassoso dopo pasto standard ed adrenalina è stato particolarmente intenso nelle prime due ore e ciò è ben visibile nella brusca ascesa delle rispettive curve. Trascurabili sono le variazioni del Q. R.

Le modificazioni della glicemia sono state molto appariscenti; già alla fine della prima ora si è raggiunto il culmine della curva glicemica.

Il ricambio gassoso dopo il pasto standard + insulina diversifica notevolmente da quello che si è riscontrato nelle due prove precedenti.

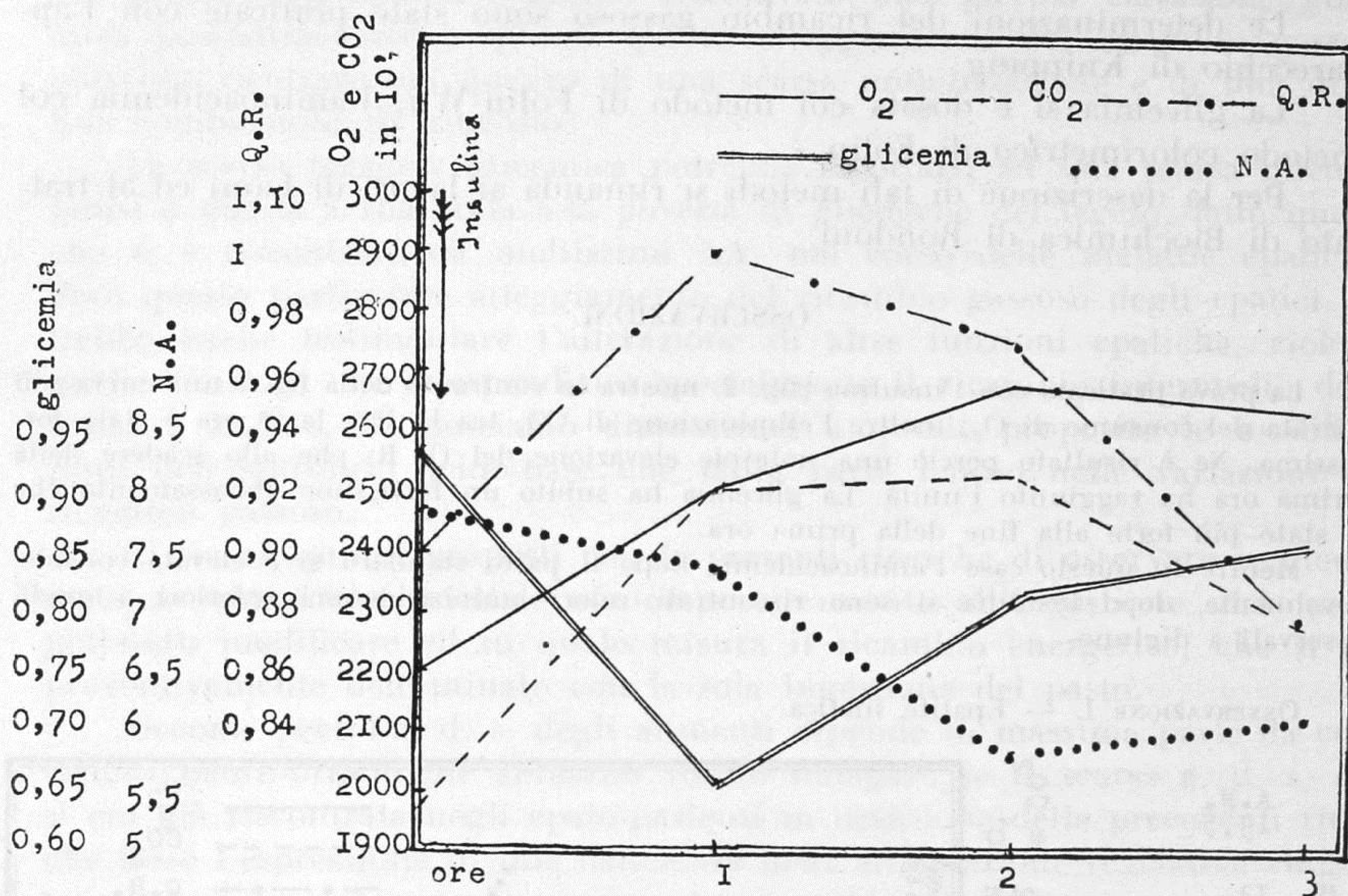


FIG. 2. — Osserv. I, dopo il pasto standard + insulina.

La curva di ascesa del consumo di O_2 è stata abbastanza precoce ed ha raggiunto un culmine più alto della prima prova, in confronto alla quale si nota inoltre una più scarsa emissione di CO_2.

Alla terza ora si è osservato un rapido e notevole abbassamento del ricambio gassoso, che ha toccato i valori iniziali della prova.

L'insulina in questo caso non ha innalzato il Q. R.; ma alla terza ora ne ha determinato anzi un abbassamento.

Il tasso glicemico dopo l'insulina è disceso notevolmente nelle prime due ore.

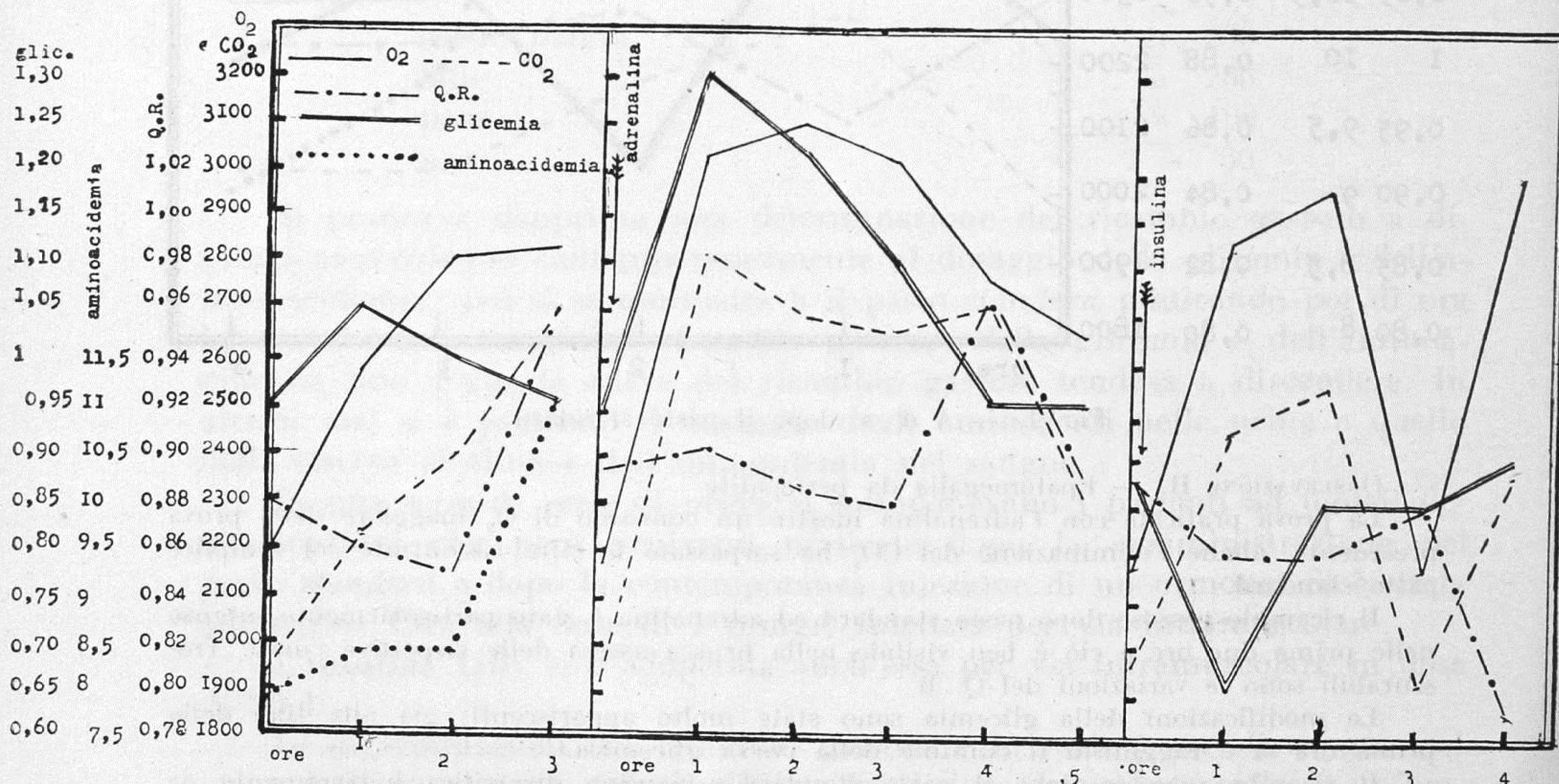


FIG. 3. — A. d. s. dopo il pasto standard; dopo pasto + adrenalina; dopo pasto + insulina.

OSSERVAZIONE III. — Sarcoma del fegato.

Esperienza col solo pasto standard:

A digiuno: O_2 1980; CO_2 1480; Q. R. = 0,70; glicemia 0,89.

Dopo un'ora dalla ingestione del pasto standard: O_2 2400; CO_2 1620; Q. R. = 0,68; glicemia 1,10.

Dopo 2 ore: O_2 2050; CO_2 1430; Q. R. = 0,69; glicemia 1,27.

Dopo 3 ore: O_2 2260; CO_2 1640; Q. R. = 0,72; glicemia 1,08.

Dopo 4 ore: O_2 2300; CO_2 1620; Q. R. = 0,70; glicemia 0,92.

Esperienza col pasto standard + insulina:

A digiuno: O_2 2020; CO_2 1460; Q. R. = 0,72; glicemia 0,92.

Dopo un'ora dal pasto + insulina: O_2 2220; CO_2 1540; Q. R. = 0,69; glicemia 0,63.

Dopo 2 ore: O_2 2180; CO_2 1520; Q. R. = 0,69; glicemia 0,55.

Dopo 3 ore: O_2 2140; CO_2 1500; Q. R. = 0,70; glicemia 0,63.

Dopo 4 ore: O_2 2180; CO_2 1540; Q. R. = 0,70; glicemia 0,76.

Il consumo dell'O_2 ha mostrato il massimo rialzo un'ora dopo la ingestione del pasto standard. L'emissione di CO_2 è stata piuttosto scarsa ed il Q. R. si è mantenuto basso durante tutto il corso della prova.

Confrontando le curve della glicemia e dell'O_2 si nota che il diminuito consumo dell'O_2 verificatosi alla 3ª ora ha coinciso con i massimi valori della glicemia.

La somministrazione del pasto standard con impiego contemporaneo di insulina non ha apportato alcuna sostanziale modificazione del ricambio gassoso. Ed anche il Q. R. è rimasto pressochè invariato durante tutto il corso della prova.

Notevoli modificazioni si sono riscontrate invece a carico della glicemia la quale ha mostrato un considerevole abbassamento.

OSSERVAZIONE IV. — Morbo di Banti.

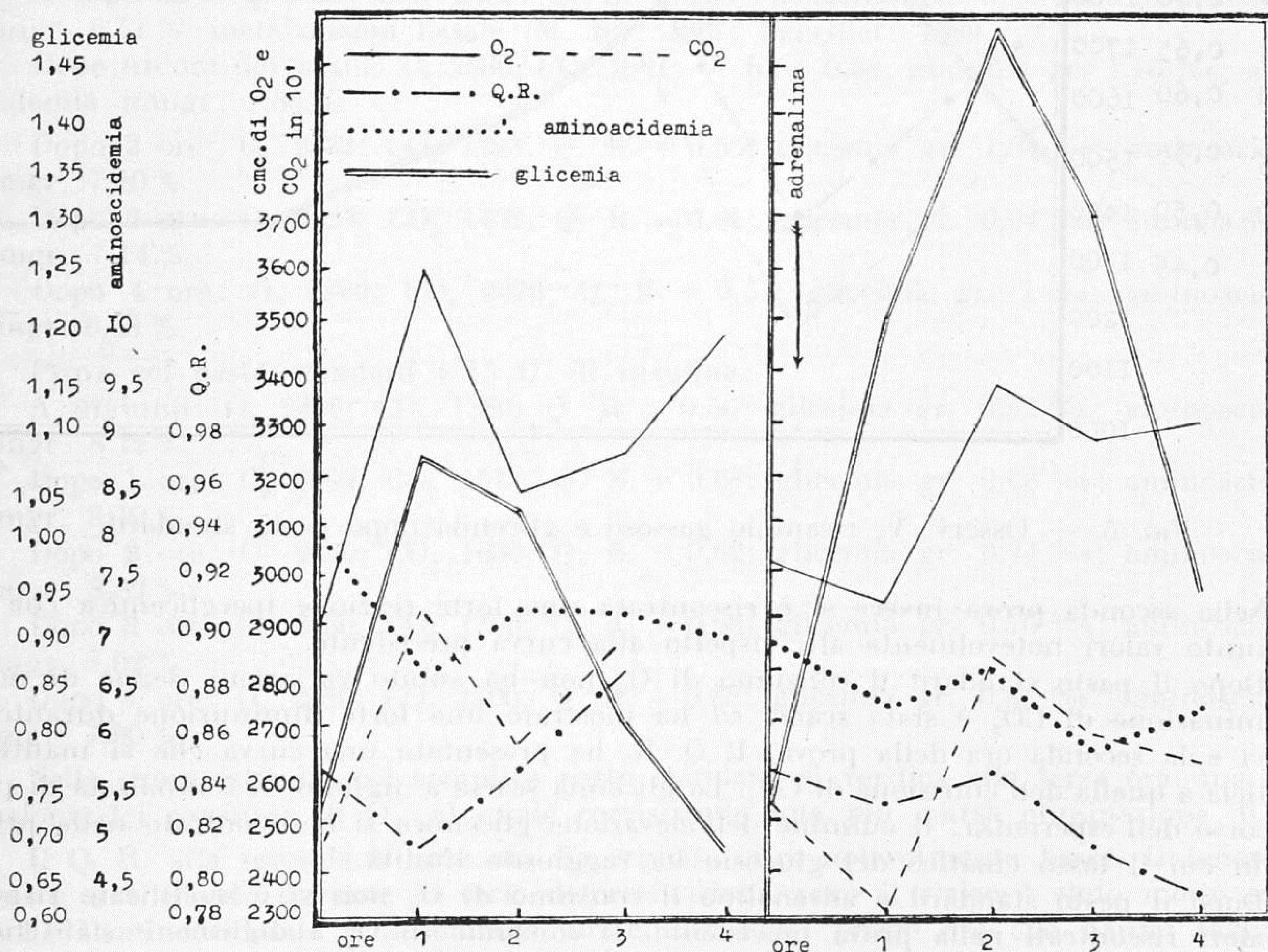


FIG. 4. — Nella metà sinistra della grafica sono raffigurate le varie curve dopo il semplice pasto standard; nella metà destra si notano i rispettivi valori dopo il pasto standard + adrenalina.

Confrontando le cifre del ricambio gassoso si nota che il consumo di O_2 e l'emissione di CO_2 ha presentato nelle due prove un comportamento inverso. Infatti mentre dopo il semplice pasto standard si osserva nella prima ora un rialzo delle curve dell'O_2 e del CO_2 e nella seconda ora un abbassamento, dopo il pasto e l'adrenalina si assiste nella

prima ora ad un abbassamento dei valori gassosi e ad un rialzo nel corso della seconda ora. Le curve dell'O_2 e del CO_2 hanno seguito nelle due prove un decorso sensibilmente parallelo. Il consumo di O_2 dopo adrenalina è rimasto inferiore a quello che si era riscontrato nella prima prova. Il Q. R. ha mostrato tendenza al rialzo nella prima prova, mentre è andato lievemente abbassandosi nella seconda prova.

L'aminoacidemia nel corso delle prove ha mostrato un abbassamento dei valori riscontrati a digiuno; la diminuzione è apparsa un poco più forte dopo adrenalina.

La glicemia a digiuno ha segnato cifre piuttosto basse. Nella prima prova il tasso glicemico ha di poco sorpassato l'unità del suo massimo rialzo e dopo quattro ore aveva raggiunto il livello iniziale.

Osservazione V. — Cirrosi atrofica di Laennec.

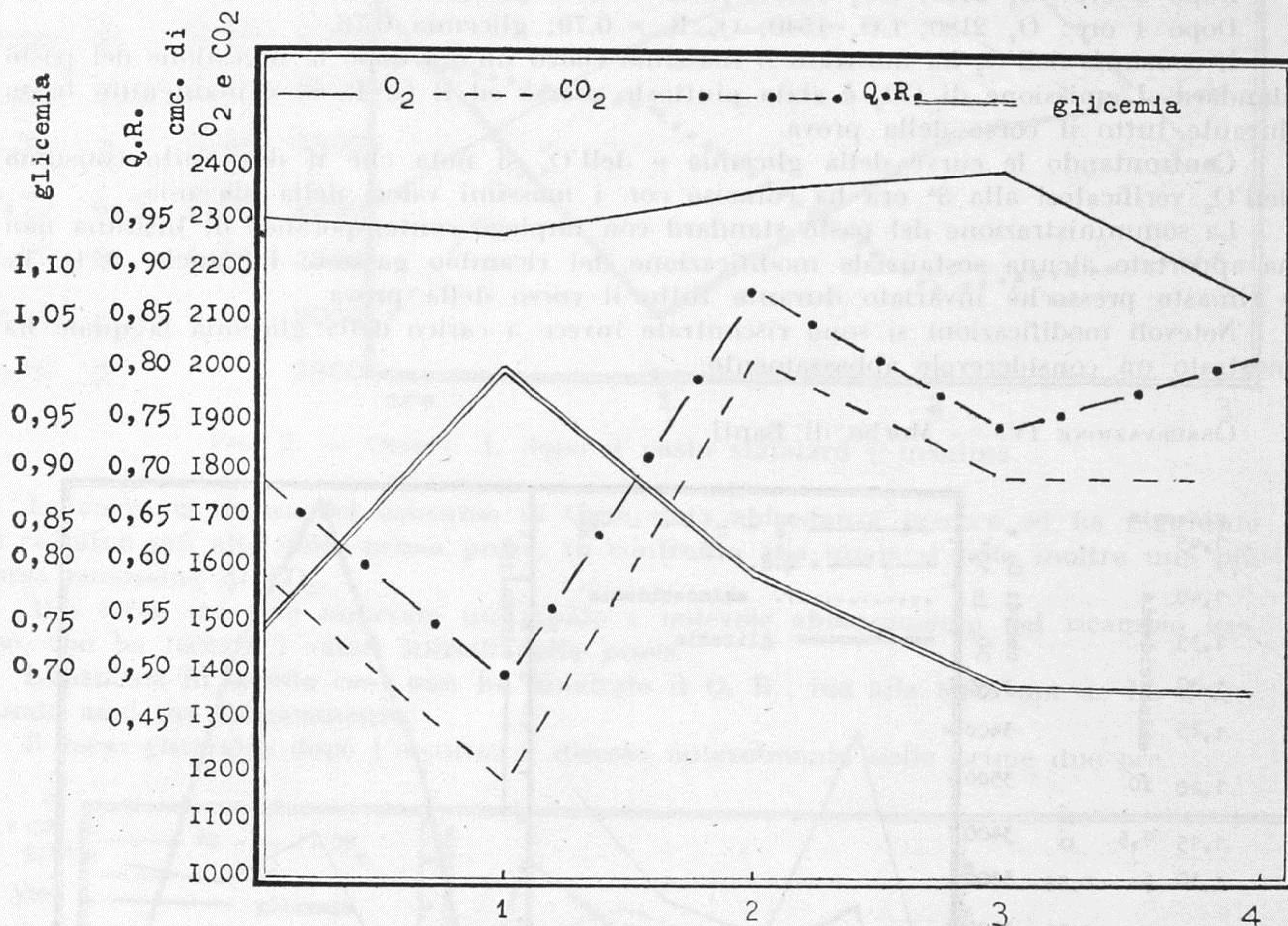


Fig. 5. — Osserv. V, ricambio gassoso e glicemia dopo pasto standard.

Nella seconda prova invece si è riscontrata una forte reazione iperglicemica che ha raggiunto valori notevolmente alti rispetto alla curva precedente.

Dopo il pasto standard il consumo di O_2 non ha subito variazioni degne di nota. L'eliminazione di CO_2 è stata scarsa ed ha mostrato una forte diminuzione durante la prima e la seconda ora della prova. Il Q. R. ha presentato una curva che si mantiene parallela a quella dell'emissione di CO_2. La glicemia scarsa a digiuno, si è innalzata di poco nel corso dell'esperienza: il culmine dell'elevazione glicemica si è riscontrato nella prima ora in cui il tasso ematico del glucosio ha raggiunto l'unità.

Dopo il pasto standard e adrenalina il consumo di O_2 non si è modificato rispetto ai valori riscontrati nella prova precedente. Il consumo di O_2 a digiuno è stato lievemente inferiore, ma il massimo della curva (come nella prova precedente) si è verificato alla terza ora ed anche i valori dell'O_2 non hanno subito variazioni.

L'emissione di CO_2 piuttosto scarsa a digiuno è aumentata sebbene di poco, non superando mai i valori della prova precedente. Il Q. R. si è abbassato tra la prima e la seconda ora, però la diminuzione è stata chiaramente inferiore a quella che si era riscontrata nella prova precedente.

La curva glicemica si è innalzata notevolmente ed il culmine del tasso glicemico si è raggiunto alla fine della prima ora.

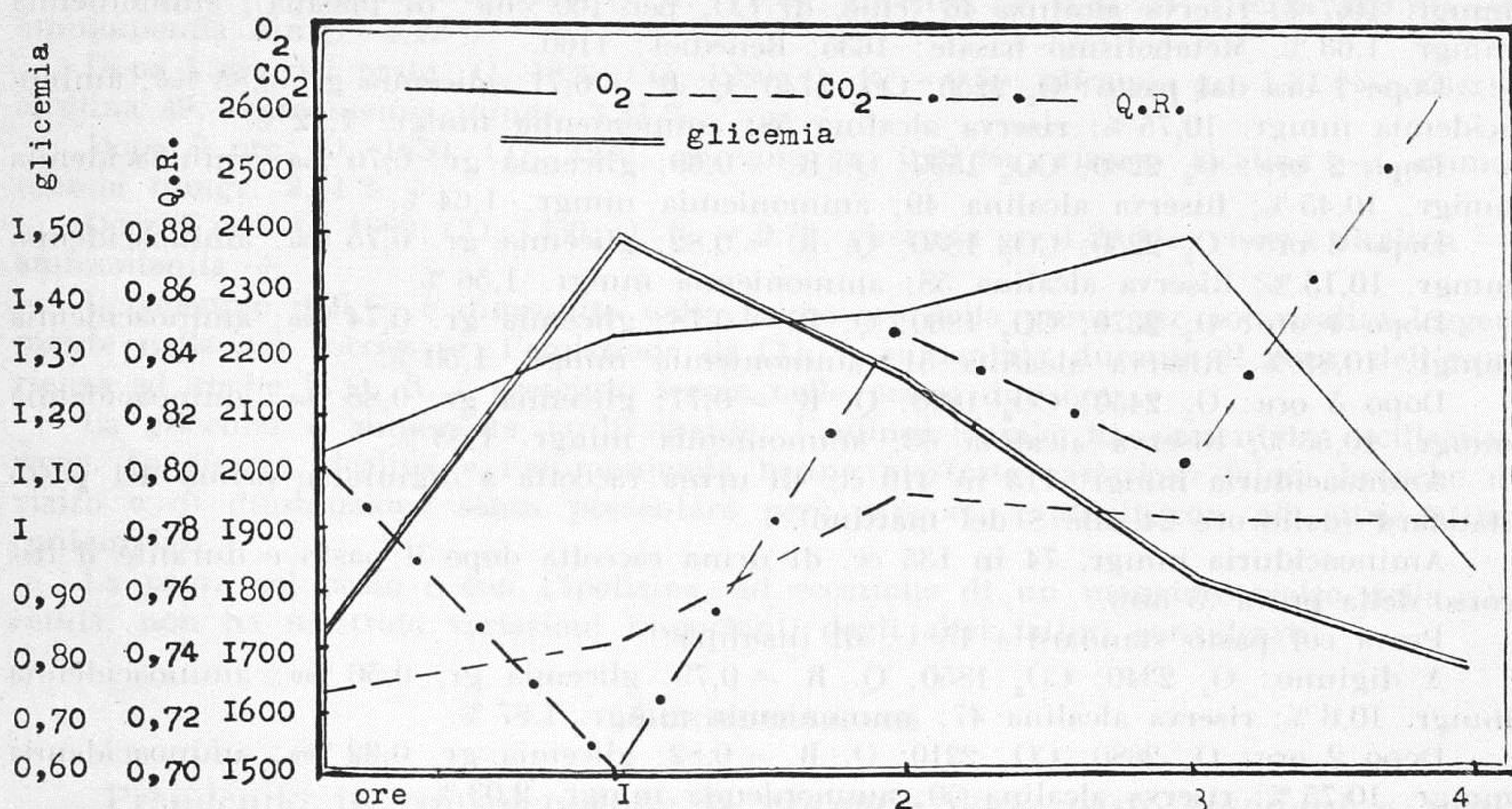


FIG. 6. — Osserv. V, valori ottenuti dopo pasto standard + adrenalina.

OSSERVAZIONE VI. — Cirrosi epatica.

A digiuno: O_2 2627; CO_2 2302; Q. R. = 0,87; glicemia gr. 0,84 ‰; aminoacidemia mmgr. 6,51 %; metabolismo basale (M. B.): 1867; Benedict: 1389.

Dopo un'ora dal pasto: O_2 2636; CO_2 1801; Q. R. = 0,68, glicemia gr. 1,10 ‰; aminoacidemia mmgr. 7,35 %.

Dopo 2 ore: O_2 2533; CO_2 1393; Q. R. = 0,55; glicemia gr. 1,04 ‰; aminoacidemia mmgr. 7,10 %.

Dopo 3 ore: O_2 2023; CO_2 1462; Q. R. = 0,81; glicemia gr. 0,94 ‰; aminoacidemia mmgr. 7,14 %.

Dopo 4 ore: O_2 3880; CO_2 2376; Q. R. = 0,61; glicemia gr. 1 ‰; aminoacidemia mmgr. 6,58 %.

Prova col pasto standard + 15 U. di insulina:

A digiuno: O_2 2460; CO_2 1380; Q. R. = 0,56; glicemia gr. 0,92 ‰; aminoacidemia mmgr. 8,12 %.

Dopo 1 ora: O_2 2380; CO_2 1615; Q. R. = 0,68; glicemia gr. 0,76 ‰; aminoacidemia mmgr. 8,19 %.

Dopo 2 ore: O_2 2620; CO_2 1630; Q. R. = 0,62; glicemia gr. 0,74 ‰; aminoacidemia mmgr. 8,82 %.

Dopo 3 ore: O_2 2550; CO_2 1700; Q. R. = 0,66; glicemia gr. 0,70 ‰; aminoacidemia mmgr. 8,02 %.

Dopo 4 ore: O_2 2480; CO_2 1700; Q. R. = 0,68; glicemia gr. 0,88 ‰; aminoacidemia mmgr. 7,90 %.

Nella prova istituita col semplice pasto standard si verifica alla terza ora una diminuzione del consumo di O_2, al quale corrisponde una più scarsa eliminazione di CO_2.

Il Q. R. alla seconda e terza ora ha segnato cifre notevolmente basse. Il tenore glicemico si è elevato durante le varie determinazioni, però il rialzo è stato molto scarso. Anche l'aminoacidemia è lievemente aumentata nelle prime ore che hanno seguìto il pasto.

Nella prova con pasto ed insulina si è riscontrata una bassissima eliminazione di CO_2 a digiuno. Il consumo dell'O_2 è aumentato in maniera quasi trascurabile e così pure l'emissione del CO_2. Tuttavia in confronto alla prova precedente (col semplice pasto) si osserva un aumento del CO_2 espiratorio. Il Q. R. si è elevato in misura piuttosto scarsa, così pure trascurabili sono le variazioni dell'aminoacidemia. La glicemia ha subito una discesa discreta che ha persistito fino alla quarta ora.

Osservazione VII. — Carcinoma dell'ampolla di Vater. Ittero.

A digiuno: O_2 2395; CO_2 1560; Q. R. = 0,65; glicemia gr. 0,60 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,7 %; riserva alcalina 46 (cmc. di CO_2 per 100 cmc. di plasma); ammoniemia mmgr. 1,63 %. Metabolismo basale: 1635; Benedict: 1160.

Dopo 1 ora dal pasto: O_2 2250; CO_2 1740; Q. R. = 0,77; glicemia gr. 0,85 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,75 %; riserva alcalina 58; ammoniemia mmgr. 1,92 %.

Dopo 2 ore: O_2 2280; CO_2 1590; Q. R. = 0,69; glicemia gr. 0,76 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,45 %; Riserva alcalina 49; ammoniemia mmgr. 1,64 %.

Dopo 3 ore: O_2 2250; CO_2 1850; Q. R. = 0,82; glicemia gr. 0,75 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,15 %; Riserva alcalina 58; ammoniemia mmgr. 1,56 %.

Dopo 4 ore: O_2 2370; CO_2 1860; Q. R. = 0,78; glicemia gr. 0,74 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,85 %; Riserva alcalina 51; ammoniemia mmgr. 1,56 %.

Dopo 5 ore: O_2 2450; CO_2 1890; Q. R. = 0,77; glicemia gr. 0,85 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,55 %; Riserva alcalina 53; ammoniemia mmgr. 1,53 %.

Aminoaciduria mmgr. 115 in 410 cc. di urina raccolta a digiuno e prima del pasto standard (dalle ore 24 alle 8 del mattino).

Aminoaciduria mmgr. 74 in 135 cc. di urina raccolta dopo il pasto e durante il decorso della prova (5 ore).

Prova col pasto standard + 15 U. di insulina:

A digiuno: O_2 2340; CO_2 1850; Q. R. = 0,79; glicemia gr. 0,56 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,6 %; riserva alcalina 47; ammoniemia mmgr. 1,87 %.

Dopo 2 ore: O_2 2680; CO_2 2210; Q. R. = 0,82; glicemia gr. 0,32 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,75 %; riserva alcalina 50; ammoniemia mmgr. 2,03 %.

Dopo 4 ore: O_2 2480; CO_2 2300; Q. R. = 0,93; glicemia gr. 0,54 ‰; aminoacidemia mmgr. 11,95 %; riserva alcalina 49; ammoniemia mmgr. 1,70 %.

Dopo 6 ore: O_2 2310; CO_2 2050; Q. R. = 0,88; glicemia gr. 0,58 ‰; aminoacidemia mmgr. 13,2 %; riserva alcalina 43; ammoniemia mmgr. 1,80 %.

Aminoaciduria mmgr. 251 in 450 cc. di urina raccolta prima del pasto (urina di otto ore; dalle 24 alle 8).

Aminoaciduria mmgr. 75 in 400 cc. di urina raccolta nelle prime quattro ore della prova.

Dopo somministrazione di pasto standard il consumo dell'O_2 è leggermente diminuito e soltanto alla quinta ora è lievemente aumentato. Il Q. R. ha subito varie oscillazioni che però nel complesso tendono al rialzo. La riserva alcalina è aumentata nel corso della prova e così pure l'ammoniemia.

Nella prova con pasto ed insulina si nota un aumento del consumo di O_2 nelle prime ore. Il CO_2 è stato emesso in quantità discretamente superiore ai tempi corrispondenti della prima prova ed anche il Q. R. si è innalzato. Notevolissimo l'abbassamento della glicemia. L'aminoacidemia già alta a digiuno si è ulteriormente elevata specie nelle prime ore.

La riserva alcalina ha subìto lievi modificazioni abbassandosi nella terza ora al disotto del livello riscontrato a digiuno.

L'ammoniemia è salita nelle prime ore per poi ridiscendere nelle successive.

Osservazione VIII. — Angiocolite e periangiocolite cronica; epatite indurativa.

A digiuno: O_2 1810; CO_2 1260; Q. R. = 0,69; glicemia gr. 0,50 ‰; aminoacidemia mmgr. 6,06 %; riserva alcalina 43; ammoniemia mmgr. 2,85 %.

Metabolismo basale: 1245; Benedict: 1164.

Dopo 1 ora dal pasto: O_2 1760; CO_2 1510; Q. R. = 0,85; glicemia gr. 0,76 ‰; aminoacidemia mmgr. 5,87 %; riserva alcalina 52; ammoniemia mmgr. 2,64 %.

Dopo 2 ore: O_2 1740; CO_2 1420; Q. R. = 0,81; glicemia gr. 0,72 ‰; aminoacidemia mmgr. 7, %; riserva alcalina 46; ammoniemia mmgr. 1,43 %.

Dopo 3 ore: O_2 1930; CO_2 1450; Q. R. = 0,75; glicemia gr. 0,80 ‰; aminoacidemia mmgr. 5,75 %; riserva alcalina 38; ammoniemia mmgr. 2,83 %.

Dopo 4 ore: O_2 2000; CO_2 1520; Q. R. = 0,76; glicemia gr. 0,94 ‰; aminoacidemia mmgr. 6,25 %; riserva alcalina 41; ammoniemia mmgr. 2,81 %.

Dopo 5 ore: O_2 1950; CO_2 1490; Q. R. = 0,76; glicemia gr. 0,90 ‰; aminoacidemia mmgr. 7 %; riserva alcalina 45; ammoniemia mmgr. 2,79 %.

Aminoaciduria mmgr. 116 in 640 cc. di urina raccolta a digiuno e prima del pasto standard (dalle ore 24 alle ore 8 del mattino).

Aminoaciduria mmgr. 72 in 220 cc. di urina raccolta durante le 5 ore della prova.
Prova col pasto + endoipofisina:
A digiuno: O_2 1740; CO_2 1210; Q. R. = 0,69; glicemia gr. 0,83 ‰; riserva alcalina 50; ammoniemia mmgr. 3,29 %.

Dopo 1 ora dal pasto: O_2 1830; CO_2 1280; Q. R. = 0,70; glicemia gr. 1,31 ‰; riserva alcalina 49; ammoniemia mmgr. 3,41 %.

Dopo 3 ore: O_2 1850; CO_2 1280; glicemia gr. 0,92 ‰; riserva alcalina —; ammoniemia mmgr. 3,41 %.

Dopo 5 ore: O_2 1980; CO_2 1450; Q. R. = 0,73; glicemia gr. 1,28 ‰; riserva alcalina —; ammoniemia —.

Il consumo dell'O_2 è diminuito nelle prime ore della prova per poi risalire leggermente nelle ore successive; l'emissione di CO_2 è aumentata durante il corso dell'esperienza ed anche il Q. R. è cresciuto specie nelle prime due ore.

La glicemia è aumentata tardivamente; l'aminoacidemia ha presentato oscillazioni varie. La riserva alcalina e l'ammoniemia hanno mostrato variazioni talora brusche di rialzo e di diminuzione senza presentare però rapporti evidenti con gli altri fattori contemplati.

La prova col pasto e con l'ipofisina, ad eccezione di un maggiore rialzo della glicemia, non ha mostrato variazioni importanti degli altri fattori considerati.

Considerazioni.

Prendendo in considerazione la glicemia dopo pasto *standard* e adrenalina si nota che l'intervento dell'ormone surrenalico ha notevolmente aumentato i valori che si erano riscontrati dopo il semplice pasto *standard*. È facile escludere che dopo adrenalina la glicemia sia più alta per un maggior apporto di glucosio dal tubo digerente. L'adrenalina inibisce lo svuotamento gastrico ed impedisce un assorbimento massivo di glucosio, quale si potrebbe verificare quando all'assorbimento gastrico si aggiungesse quello intestinale. L'iperglicemia che si stabilisce precocemente nel corso della prova (culmine nella prima ora) non può riferirsi ad assorbimento di glucosio alimentare, poichè i carboidrati sotto forma di polisaccaridi implicano un processo di scissione che condiziona un assorbimento relativamente più lento di quello del glucosio. Con ciò si esclude anche che l'iperglicemia dopo il pasto e l'adrenalina debba attribuirsi ad una insufficienza glicopessica del fegato o dei muscoli rispetto al glucosio di origine esogena, perchè questo giunge in circolo nelle nostre prove in tempo successivo al rapido rialzo della glicemia.

Astrazion fatta dal fattore endogeno o esogeno della iperglicemia alimentare le modificazioni in eccesso della glicemia devono riportarsi o ad un fenomeno di glicogenolisi o ad un impedimento della funzione glicogenetica, o ad una deficienza della glicolisi.

Numerose ricerche stanno a dimostrare l'impedimento della funzione glicogenetica durante l'azione dell'adrenalina. I Cori hanno dimostrato che durante l'iperglicemia adrenalinica non si verifica alcun aumento della glicemia differenziale artero-venosa, la quale sarebbe un indice della fissazione del glucosio.

Secondo i Cori durante l'azione dell'adrenalina la glicogenolisi muscolare non cederebbe al sangue glucosio, ma dell'acido lattico (Mac Leod), il quale verrebbe in parte resintetizzato dal fegato e messo in deposito come glicogene in parte versato nel torrente circolatorio come glucosio. A favore di questa ipotesi starebbero anche le ricerche di Blatherwich e Sahyun i quali sotto l'azione dell'adrenalina hanno notato un impoverimento del

contenuto di glicogene dei muscoli, mentre aumenterebbe quello epatico. Inoltre i Cori hanno riscontrato dopo adrenalina un maggior contenuto di acido lattico nel sangue venoso che nell'arterioso.

Può darsi benissimo che l'adrenalina impedisca la fissazione del glucosio, l'uguaglianza della glicemia differenziale dopo adrenalina lo starebbe a dimostrare, ma è anche probabile che a produrre l'iperglicemia intervengano altri fattori.

Non si possono infatti trascurare numerose ricerche che stanno in favore della glicogenolisi epatica dopo adrenalina (Zulzer, Metzger, Barok e Rednik, Engelmann, Nannini, ecc.).

È da segnalare intanto che i Cori hanno osservato l'aumento del glicogene epatico 24 ore dopo l'iniezione di adrenalina e cioè in un periodo in cui probabilmente era cessata l'azione dell'ormone e si erano di già restaurate le riserve glicogeniche del fegato. Le esperienze di Loewi praticate sul fegato isolato hanno chiaramente dimostrato che l'adrenalina provoca la glicogenolisi epatica, e che questo fenomeno si verifichi per effetto dell'ormone sulle terminazioni simpatiche, verrebbe convalidato dal fatto che l'ergotamina lo inibisce.

Anche Moracchini studiando nei cirrotici la glicemia alimentare nel sangue venoso periferico ed in quello delle vene paraombellicali (nelle quali è direttamente convogliato l'assorbimento dal tubo gastroenterico), non esclude che nel sangue delle vene paraombellicali l'iperglicemia non sia attribuibile in parte al sangue refluo dal fegato e quindi dipendere in parte da glicogenolisi epatica.

Nella critica delle esperienze sovra esposte si viene nella convinzione che nelle nostre prove, la rapida e talora notevole ascesa della glicemia dopo ormone surrenalico, debba riferirsi in buona parte ad una mobilizzazione di glucosio dai depositi organici di glicogeno. Che eventualmente partecipi al fenomeno oltre alla glicogenolisi epatica anche quella muscolare (col meccanismo già esposto e cioè del passaggio del glicogene a glucosio attraverso alla resintesi epatica dello stato intermedio di acido lattico) non è possibile precisare. Zimmermann dopo somministrazione di adrenalina, e di adrenalina e tirossina, in animali da esperimento ha visto diminuire il glicogene epatico ed in misura maggiore quello dei muscoli.

Se noi consideriamo però i meccanismi di cui dispone l'organismo per la glicoregolazione troviamo che l'ormone surrenalico sia direttamente o indirettamente (via simpatica), ed anche per azione dell'iperglicemia determina ripercussione sull'organo insulare (Falta, Staub, Lami, Capo). L'osservazione sistematica del ricambio gassoso confrontata con gli atteggiamenti del ricambio intermedio e degli altri fattori che partecipano all'a. d. s., può fino ad un certo limite permettere un sondaggio delle combustioni che si verificano a carico del glucosio o mobilitato dai tessuti o introdotto *ab externo*.

La valutazione dei risultati ottenuti nelle varie esperienze conduce a fare alcune premesse nei confronti dei soggetti presi in esame, inoltre induce a considerare separatamente le prove praticate con l'adrenalina e l'ipofisina da quelle con l'ormone pancreatico. Si deve frattanto far notare che gli ammalati sottoposti alle ricerche presentavano momenti etiopatogenetici ed alterazioni anatomo-funzionali del fegato diversi fra di loro, per cui non è possibile raggruppare i casi in particolari categorie tenendo conto delle distinzioni anatomo-patologiche. Le forme morbose che avevano condotto

all'alterazione epatica, oltre ad essere differenti fra di loro, avevano determinato gradi diversi di *deficit* funzionale dell'organo, ed anche per questa ragione non si possono fare particolari raffronti fra i vari casi.

L'adrenalina, oltre alle molteplici azioni neuro-vegetative provoca la splenocontrazione e questa evenienza deve tenersi presente nella valutazione dei risultati ottenuti negli infermi splenomegalici.

D'altronde anche le alterazioni circolatorie originate dalla stasi nel campo della porta non permettono (per il numero limitato di casi) di fare ulteriori distinzioni fra pazienti con ostacolo portale e pazienti con circolo entero-portale indenne.

In ultima analisi dobbiamo perciò passare a considerazioni di raffronto fra il ricambio gassoso ed il ricambio intermedio idrocarbonato e proteico dopo semplice pasto *standard* e dopo pasto e stimoli ormonici. Le determinazioni della riserva alcalina, dell'ammoniemia e dell'aminoaciduria (nei casi nei quali vennero praticate), servono ad approfondire meglio i rapporti fra ricambio intermedio e ricambio gassoso nella valutazione delle ossidazioni organiche dei soggetti da noi considerati.

Riferendoci ai risultati ottenuti nelle prove con semplice pasto *standard* si deve notare che la scarsa reazione glicemica si è associata ad una bassa a. d. s. Il ricambio gassoso dopo l'ingestione del cibo ha mostrato un rialzo trascurabile delle combustioni organiche. Un aumento più considerevole del ricambio gassoso si è riscontrato in alcuni casi dopo il pasto e l'iniezione di adrenalina, ma questo comportamento non è stato costante essendosi riscontrato anche il fenomeno inverso.

Nelle osservazioni II, III, V, si nota che l'adrenalina nella prima fase dell'a. d. s. ha effettivamente provocato una maggiore combustione di materiali energetici. Nel caso II la notevole emissione di CO_2 ed il rialzo del Q-R ci fanno presumere che sia intervenuta dopo adrenalina una maggiore combustione di carboidrati.

L'osservazione IV dimostra invece l'effetto opposto e cioè la notevolissima iperglicemia post-adrenalinica si accompagna a diminuzione notevole del ricambio gassoso nelle prime due ore della prova.

In questo caso la iperglicemia è stata notevole ma potrebbe aver contribuito alla pletora glicemica la splenocontrazione, dato il volume cospicuo della milza di questo soggetto. L'andamento del ricambio gassoso in questo primo tempo dell'esperienza mostra che si è avuta una crisi ipoglicolitica.

Nell'osservazione VIII l'ipofisina ha innalzato discretamente la bassa glicemia a digiuno senza però modificare sensibilmente il ricambio gassoso che nelle prime ore della prova non ha differito da quello che si riscontrava dopo il solo pasto.

La constatazione di un diverso comportamento del ricambio gassoso rispetto ad una concorde e maggiore elevazione glicemica, verificata in tutti i casi dopo adrenalina o ipofisina e pasto *standard*, fa presumere che un elemento variabile fra i vasi soggetti possa essere la risposta insulare all'azione ormonica di origine esogena.

In tutti i casi infatti dopo adrenalina si è verificato un aumento più o meno cospicuo del ricambio gassoso solo nel secondo periodo dell'a. d. s. quando cioè si svolge la fase assimilativa dell'a. d. s.: in un periodo in cui è già declinato il massimo rialzo glicemico ed è quasi ultimata l'azione dell'ormone introdotto per via parenterale.

Questo comportamento del ricambio gassoso dopo il pasto e l'adrenalina legittima l'ipotesi che nel primo periodo dell'a. d. s., cioè nella sua fase ormonale, difetti la risposta insulare allo stimolo iperglicemico ed a quello surrenalico. Si può pensare quindi che nella fase ormonale dell'a. d. s. negli epato-pazienti e specie nei cirrotici esista un'attenuazione ed un'inerzia delle reazioni neuro-ormoniche che nel normale condizionano appunto in questo primo periodo dell'a. d. s. un notevole aumento del ricambio energetico.

Il fatto che l'iperglicemia post-alimentare è scarsa dopo il semplice pasto *standard*, mentre si eleva notevolmente dopo questo e adrenalina parrebbe appunto dimostrare che il rinforzo dell'azione simpatica nel corso dell'a. d. s. favorisca l'azione glicogenolitica.

La maggior quantità di glucosio circolante però non viene destinata alle combustioni organiche: è presumibile che un *deficit* insulare ostacoli la glicolisi. Le esperienze di Tarsitano, il quale ha studiato nei cirrotici la glicemia differenziale artero-venosa dopo carico alimentare di glucosio, dimostrano appunto che in questi epato-pazienti non si verificano modificazioni della glicemia differenziale e ciò sta ad indicare che manca la fissazione periferica del glucosio circolante in eccesso nel sangue.

Se passiamo a considerare i risultati ottenuti negli epato-pazienti con pasto *standard* e insulina si nota che in alcune osservazioni l'insulina ha modificato il ricambio gassoso, mentre in altre tale fatto non si è verificato. Nell'osservazione I e VII l'elevazione del CO_2, che coincide con una elevazione del Q-R ed un abbassamento della glicemia fa presupporre che sia effettivamente intervenuta durante l'azione dell'insulina una maggiore combustione di glucosio e di aminoacidi nel primo caso, di carboidrati nell'altro. È da segnalare infatti che nella osservazione I l'aminoacidemia dopo insulina ha mostrato un notevole abbassamento, nel contempo l'elevazione del ricambio gassoso sembra tradire una più attiva degradazione epatica degli aminoacidi.

Nell'osservazione VII le scarse variazioni della riserva alcalina fanno escludere l'intervento del fattore acido-base sull'aumento del ricambio gassoso, mentre il rialzo dell'ammoniemia sembra riferibile o ad un imperfetto attacco degli aminoacidi o a una deficiente ureogenesi.

Nell'osservazione II l'insulina ha anticipato il rapido rialzo del consumo di O_2 e dell'emissione di CO_2, tuttavia il Q-R non si è innalzato. In questo caso si nota un'evidente sproporzione fra la reazione ipoglicemica dell'insulina e le variazioni del ricambio gassoso.

Il Q-R non tradisce combustione di zucchero; riuscirebbe difficile spiegare il destino del glucosio che diminuisce fortemente nel sangue, se non si invocano processi di adsorbimento del glucosio da parte dei vari tessuti o fenomeni di polimerizzazione sotto l'azione dell'insulina.

Con questo non si esclude che l'insulina abbia favorito le combustioni organiche. È probabile che in tal caso siano stati attaccati in maniera preponderante gruppi molecolari a scarso contenuto di CH, cioè che le ossidazioni abbiano interessato particolarmente i grassi ed i proteidi.

Nell'osservazione III e IV si è visto che l'insulina ha abbassato notevolmente il tasso glicemico, tuttavia questo non ha portato ad alcuna sostanziale modificazione del ricambio gassoso. In tal caso si viene ad escludere

che l'ormone abbia maggiormente attivato le combustioni organiche, difettando specialmente in questi casi l'ossidazione dei carboidrati.

L'abbassamento della glicemia in queste osservazioni non è riportabile a fenomeni di glicolisi, ma tende invece a dimostrare processi di glicopessi e di glicogenopoiesi, sia epatica, che muscolare. Sembra logico d'altronde che in questi soggetti a deficiente funzione epatica l'insulina tenda a polimerizzare il glucosio nel fegato al fine di rifornire le scorte glicogeniche di tale organo. In Clinica noi abbiamo campo di osservare talvolta l'efficacia sorprendente della terapia glico-insulinica in certe epatiti gravi nelle quali, a parer concorde di tutti gli AA., decade fortemente la riserva glicogenica del fegato.

Potrebbe darsi inoltre che negli epato-pazienti l'insulina favorisca la combustione di altri materiali energetici (ad es. grassi) economizzando la combustione dei carboidrati. Se effettivamente intervengono durante l'azione dell'insulina processi di glicogenopoiesi, del pari possono venire favorite le attività epatiche di degradazione dei grassi, o di aminoacidi, in quanto sappiamo che la combustione di questi materiali energetici viene favorita e si svolge più completa in presenza di un'atmosfera di glicogene (Emden e Wirth, Loeb e Friedmann).

L'osservazione II mostra in maniera molto netta che l'aumento delle combustioni si compie a favore di sostanze energetiche che non sono carboidrati.

In altri casi, III e VI, la reazione ipoglicemica dell'insulina contrasta con l'inerzia del ricambio gassoso, ed anche in questo si possono riguardare le azioni indipendenti dell'ormone sul ricambio idrocarbonato e sul ricambio gassoso nel senso cioè che l'ipoglicemia non significa affatto combustione di carboidrati. Sappiamo che nel normale l'insulina favorisce in parte le ossidazioni del glucosio, ma negli epato-pazienti le esigenze del ricambio possono incanalare verso altri obiettivi l'azione dell'ormone insulare.

Geelmuyden ha formulato l'ipotesi che l'insulina diminuisca nel fegato la gliconeogenesi (e di fatto l'insulina limita il consumo di O_2 da parte del fegato: Brugsch) mentre negli altri organi e tessuti aumenta il consumo di zucchero e quindi eleva il consumo di O_2. Queste due azioni dell'insulina che sono state osservate in vitro, nel vivente vengono a sommarsi per cui la reazione finale non è più analizzabile nelle sue fasi componenti (Sotgiu). Negli epato-pazienti da noi considerati, i risultati ottenuti dopo pasto e insulina sembrano dimostrare che sia prevalsa l'azione epatica dell'insulina (polimerizzazione del glucosio), mentre sia stata molto deficiente l'azione extraepatica dell'ormone (consumo ed ossidazione muscolare del glucosio).

Incostante è stata l'azione dell'insulina sull'aminoacidemia. Nell'osservazione I ha abbassato nettamente il tasso ematico degli aminoacidi, lo ha aumentato lievemente nei casi VI e VII. Le affezioni che presentavano questi infermi erano profondamente diverse e forse in questo risiede la ragione dei risultati discordanti. L'aminoacidemia si innalza tardivamente specie nei cirrotici, in cui è notevolmente ostacolato e rallentato l'assorbimento dal tubo gastroenterico. In qualche caso dopo il pasto si assiste ad una maggiore aminoaciduria e forse questo può spiegare l'abbassamento del tasso aminoacidemico durante la prova. Nell'osservazione VII l'insu-

lina ha diminuito l'aminoaciduria ed infatti in questo caso si è riscontrato un maggior rialzo dell'aminoacidemia.

Negli epatici gli aminoacidi vengono degradati con maggiore difficoltà e solo in una delle nostre osservazioni (caso 1) si è notato una loro più attiva combustione sotto l'azione dell'insulina.

La dieta aidrocarbonata unita ad un pasto carneo favorisce negli epatici in modo speciale la chetonemia secondo le ricerche di Dominici e Oliva, e la chetogenesi sarebbe più alta in quanto difettando le scorte glicogeniche del fegato, viene a diminuire l'azione antichetogena di questa sostanza.

La imperfetta degradazione degli aminoacidi a numero dispari di atomi di carbonio e degli acidi grassi a numero pari condurrebbe per processi ossidativi alla formazione di composti intermediari del ricambio dei grassi e dei proteidi quali: l'acetone, l'acido ossibutirrico.

Se si considerano i valori della riserva alcalina, nei casi in cui vennero ricercati, si nota che l'aumento della chetogenesi, se pure interviene, è compensato dall'equilibrio acido-base, poichè la riserva alcalina non si abbassa come sarebbe da aspettarsi, ma mostra invece un lieve aumento.

Il comportamento del CO_2 che in alcuni casi si abbassa durante l'a. d. s., non può considerarsi perciò un effetto della variazione dell'equilibrio acido-base, ma piuttosto sembra un compenso indirizzato a correggere la tendenza alcalotica.

Il notevole aumento dell'ammoniemia dopo il pasto degli epatici conduce probabilmente a tali condizioni dell'equilibrio acido-base.

Gherardini e Brasi in base a ricerche sulla chetogenesi dell'insufficienza epatica hanno osservato che non esiste parallelismo fra l'entità di questa e la chetonemia e la chetonuria, poichè condizione necessaria per l'aumento della chetogenesi è che nel fegato si effettui una attiva degradazione degli aminoacidi e dei grassi.

Nei cirrotici con stasi enteroportale non viene ad essere attivamente cimentata la degradazione epatica degli aminoacidi, che vengono fra l'altro tardivamente e lentamente assorbiti dal tubo gastro-enterico.

Nei due casi di cirrosi riportati da Dominici e Oliva non si nota infatti aumento della chetonemia.

Gli aumenti cospicui dell'a. d. s. dei soggetti normali e la scarsa a. d. s. degli epatici da noi considerati dimostrano in questi ultimi un atteggiamento di inerzia del fegato rispetto a quegli stimoli complessi che ordinariamente conducono all'elevazione delle combustioni organiche.

La somministrazione del comune pasto ad un addisoniano ha prodotto un'a. d. s. quasi identica a quella che abbiamo riscontrato negli epato-pazienti:

A digiuno: metabolismo basale: 1212; Benedict: 1379; O_2 1690; CO_2 1520; Q. R. = 0,90; glicemia gr. 0,75 ‰; aminoacidemia mmgr. 10,6 %; riserva alcalina 46; ammoniemia mmgr. 2,92 %.

Dopo 1 ora dal pasto: O_2 1860; CO_2 1600; Q. R. = 0,85; glicemia gr. 0,88 ‰; aminoacidemia mmgr. 12,9 %; riserva alcalina 48; ammoniemia mmgr. 1,96 %.

Dopo 3 ore: O_2 1960; CO_2 1700; Q. R. = 0,86; glicemia gr. 0,85 ‰; aminoacidemia mmgr. 12,6 %; riserva alcalina 50; ammoniemia mmgr. 4,35 %.

Dopo 5 ore: O_2 2010; CO_2 1750; Q. R. = 0,87; glicemia gr. 0,87 ‰; aminoacidemia mmgr. 13,05 %; riserva alcalina 39; ammoniemia mmgr. 3,87 %.

Dopo 7 ore: O_2 2090; CO_2 1735; Q. R. = 0,83; glicemia gr. 0,79 ‰; aminoacidemia mmgr. 12,15 %; riserva alcalina 43; ammoniemia mmgr. 2,92 %.

Aminoaciduria mmgr. 69,77 in 170 cc. di urina raccolta dalle 24 ore fino all'inizio della prova (urina di 8 ore).

Aminoaciduria mmgr. 51,86 in 135 cc. di urina raccolta nelle prime 4 ore della prova.

Aminoaciduria mmgr. 42 in 95 cc. di urina raccolta nelle successive otto ore dopo la prova.

Anche in questa osservazione i dati del ricambio intermedio ricalcano quelli riscontrati nei cirrotici: l'abbassamento del Q-R durante l'a. d. s. coincide con un lieve aumento della riserva alcalina e con un notevole aumento dell'ammoniemia. Con questo non si viene a negare che nell'insufficienza epatica e negli addisoniani esista uno stato di acidosi (la quale peraltro nei nostri infermi appare compensata), però in questi soggetti la somministrazione di una dieta chetogenica non sempre conduce ad una maggiore acidosi, poichè durante lo svolgimento dell'a. d. s. di questi infermi abbiamo constatato piuttosto una tendenza del sangue verso la polarità alcalotica.

Le variazioni del ricambio gassoso nel corso dell'a. d. s. risentono indubbiamente del livello metabolico (entità delle combustioni) in cui si trova l'individuo all'inizio dell'esperienza.

Come già abbiamo segnalato le diverse affezioni conducono a particolari stati della compagine umorale e della funzione epatica, per cui nello stesso individuo (pur restando la dieta invariata nei giorni precedenti alla ricerca) possono riscontrarsi già in condizioni di digiuno valori diversi del metabolismo basale. In alcuni dei nostri epato-pazienti già a digiuno si è notato un alto livello delle combustioni organiche. A questo fattore si deve dare molta importanza. Si comprende infatti come non possa provocarsi un cospicuo aumento del ricambio energetico dopo pasto e dopo stimoli ormonici in quei casi in cui già esiste a digiuno una notevole elevazione delle combustioni organiche.

Conclusioni.

Negli epato-pazienti durante l'azione dell'adrenalina l'a. d. s. talora resta immodificata, tal'altra si eleva rispetto a quella che si nota dopo semplice pasto *standard*.

L'adrenalina non conduce a variazioni del tasso aminoacidemico.

L'elevazione della glicemia non trova analogo riscontro nell'aumento del ricambio energetico, nè si sono riscontrate correlazioni fra il grado dell'ipoglicemia insulinica e l'entità del ricambio energetico.

Nella maggioranza dei casi le scarse modificazioni del ricambio gassoso sotto l'azione degli ormoni impiegati e specie dell'insulina, dimostra che le modificazioni della glicemia non esprimono una maggiore attività glicolitica. In questi soggetti l'insulina esplica con ogni probabilità un'azione polimerizzante per il glucosio, col fine precipuo di accrescere le scorte glicogeniche del fegato, ed è presumibile che in qualche caso favorisca la degradazione degli aminoacidi.

In alcuni casi i bassi valori dell'aminoacidemia sono riportabili in parte al lento e scarso assorbimento dei materiali proteici dal tubo gastro-enterico, in parte all'elevazione post-prandiale dell'aminoaciduria.

Durante lo svolgimento dell'a. d. s. le attività degradanti che il fegato compie sugli aminoacidi e sui grassi si compiono in modo scarso e con len-

tezza, nè viene ad accrescersi la quantità dei materiali energetici che il fegato destina alla combustione.

Le scarse modificazioni della riserva alcalina che ha mostrato una tendenza alcalotica (dopo un pasto ricco di sostanze chetogene) dipendono dall'aumento dell'ammoniemia. Queste variazioni dell'equilibrio acido-base non sembrano influire sul ricambio gassoso, ma piuttosto questo sembra compensare gli atteggiamenti della riserva alcalina.

La scarsa elevazione del ricambio gassoso di fronte allo stimolo alimentare anche nel caso che questo stimolo venga rinforzato dall'azione di sostanze ormoniche, oltre che all'inerzia del fegato, in alcuni casi può riportarsi al fatto che già a digiuno esiste un maggior livello delle combustioni organiche.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il ricambio gassoso, la glicemia, l'aminoacidemia ed in alcuni casi l'aminoaciduria, l'ammoniemia e la riserva alcalina di epatopazienti sottoposti ad un pasto standard ed a contemporanee stimolazioni ormoniche.

Hanno notato che le sostanze ormoniche impiegate (adrenalina, insulina, ipofisina), le quali aumentano considerevolmente l'a. d. s. dei soggetti normali, non conducono negli epato-pazienti a variazioni sensibili del ricambio gassoso.

La scarsa reazione insulare agli stimoli alimentari induce una scarsa glicolisi, mentre la lenta e deficiente degradazione degli aminoacidi non crea accentuazioni del ricambio energetico.

Il più elevato metabolismo basale a digiuno in alcuni casi particolari rende meno efficiente l'a. d. s. dopo stimoli ormonici.

Il pasto (relativamente chetogenico) somministrato ai pazienti non ha provocato variazioni acidotiche della riserva alcalina e sono mancate altresì le manifestazioni dell'acidosi gassosa.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD et BINET. *Examen fonctionel du poumon*. Masson, éd., Paris, 1922.
AGNOLI. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 1928.
BAGNARESI. Arch. di Patol. e Clin. Med., vol. XII, f. V, 1933.
BAROK e REDNIK. Med. Klin., 31, 1202, 1928.
BARRENSCHEEN u. EISLER. Biochem. Zt., Bd. 173, H. 1/3, 1926.
BERNHARD. Ibid. 153, 61, 1924.
BLATHERWICH and SAHYUN. Journ. of. Biol. Chem., 81, 123, 1929.
BOSSA. Min. Med., vol. II, n. 45, 1929.
BRILL. Arch. Sur., 18, 1803, 1929.
BRITTON and SILVETTE. Am. Journ. of Physiol., 100, 1923.
BUFANO. Riv. di Clin. Med., anno XXIX, n. 18-19.
ID. Arch. di Farm. Sper. e Scien. Aff., 1929.
CALLAZO, HANDEL u. RUBINO. Klin. Woch., 3, 323, 1924.
CAMPBELL a. DUDLEY. Journ. of Physiol., 58, 348, 1924.
CAPO. Rivista di Pat. e Clin. della Tuberc., f. II, 1931.
CASSANO. Riv. di Pat. e Clin della Tuberc., f. XI, 1929.
CLERC. Zeitschr. f. Klin. Med., 118, 532, 1931.
CESA BIANCHI. Rass. Clin. Scient., n. 8, 353, 1928.
CONDORELLI. Policlinico, Sez. Med., 230, 1926.
ID. R. Accad. Med. Roma, gennaio 1924.

CORI C. F. and CORI G. T. Proc. Soc. exper Pathol. and Med., 1930.
DALE. Lancet, 989, 1923.
DE FLORA. Rif. Med., 38, 1417, 1933.
DOMINICI e OLIVA. Min. Med., n. 10, 329, 1932.
EADIE. Brit. Med. Journ., 2, 60, 1923.
EISNER u. LEWI. Klin Woch., 266, 1928.
FALTA. Wien. Med. Woch., 1, 36, 1928.
GEELMUYDEN. Klin. Woch., 36 e 1677, 1923.
GABBE. Klin. Woch., 612, 1924.
GELLHORN. Pflug. Arch., 221, 247, 1928.
GHERARDINI e BRASI. Min. Med., I, n. 1, 1933.
HEDON. C. R. Soc. Biol., 93, 3 maggio 1926.
KELLAWAY a. HUGHES. Brit. Med. Journ., 1, 710, 1923
JAHN. Deut. Arch. f. Klin. Med., 159, f. 5-6, 1928.
ID. Ibid., vol. 166, 1930.
LAMI. Rass. di Ter. e Patol. Clin., n. 4, 1929.
ID. Clin. Med. Ital., n. 11-12, 1930
LAROQUE et TACQUET. C. R. Soc. Biol., vol. XC, n. 18, 1924.
LUCK MORRISON and FISK. Journ. of Biol. Chem., 71, 1928.
LYMAN, NIOCOLLS and CANN. Journ. of Pharm. a. exper. Ther., 21, 377, 1923.
ID. ID. ID. Proc. exper. Biol. and Med., 20, 285, 1923.
MACLEOD. Lancet, 2, 107, 1929.
ID. *Kohlehidralstoffwechsel und Insulin.* Springer, Berlin, 1927.
MATTON. C. R. Soc. Biol., 361, 1924.
MIZOKAMI. Folia endocr. Japan, 4, 1, 1928.
MORACCHINI. Policlin. Sez. Med., 466, 1929.
MORETTI. Rif. Med., 41, 1927.
OKADA e HAGASHI. Journ. of biol. Chem., 51, 5, 1925.
RONDONI. *Biochimica.* U.T.E.T., 1933.
RIECK and LUCCK. Journ. of biol. Chem., 78, 257, 1928.
SCHELLONG u. HUFSCHMIDT. Klin. Woch., 40, 1888, 1927.
SOTGIU. *Insulina.* Cappelli, Bologna, 1931.
SSENTJURIN. Citato da SOTGIU.
STAUB. *Insulin.* Berlin, 1925.
ID. Zt. f. Klin. Med., 104, 585, 1926.
TARSITANO. Rif. Med., 1944, 1930.
ID. Ibid., 1474, 1931.
TOSCANO. Policl., Sez. prat., 39, n. 2, 1932.
VIALE. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1930.
ID. Riv. di Biol., n. 1-2, 1928.
WIECKMANN. Zt. f. d. ges. exper. Med., 44, 1924.
WIECKMANN u. DOMINICK. Deut. Arch. f. Klin. Med., 151, 1926.
ZAGARI. Rassegna Clin. Scient., n. 1, 1923.
ID. Ibid., n. 2, 1923.
ZIMMERMANN. *Hygiea*, 91, 369, 1929.
ZUNZ et LA BARRE. C. R. Soc. Biol., 1400, 1927
ID. Ibid., 859, 1929.

III.

Clinica Medica Generale della R. Università di Milano
Direttore: Prof. Luigi Zoja.

Tipica sindrome di Ayerza-Arrillaga ad etiologia luetica.
Studio clinico ed anatomico.

Dott. Roberto Ginoulhiac.

Dopochè Ayerza ebbe descritto quella sindrome morbosa particolare, da lui chiamata « cardiaco nero », e che successivamente, avendone Arrillaga studiato il quadro etiopatogenetico, clinico ed anatomico, venne battezzata come malattia di Ayerza-Arrillaga, molti altri contributi vennero portati alla questione e l'argomento venne a lungo dibattuto.

Il cardiaco nero descritto da Ayerza era un soggetto che, dopo aver sofferto a lungo di disturbi broncopolmonari, presentò un quadro finale di insufficenza cardiaca, caratterizzato da intensa dispnea e da una cianosi così marcata da giustificare il nome dato. All'autopsia fu riscontrata una estesa sclerosi broncopolmonare ed una ipertrofia del ventricolo destro. Questo autore non ha notato, o almeno non vi accenna, alterazioni dell'arteria polmonare, reperto che invece, secondo Arrillaga ed Escudero, sarebbe costante negli ammalati di questa sindrome.

Arrillaga considera dapprima questa sclerosi di natura secondaria, conseguenza cioè dei disturbi broncopolmonari cronici e a sua volta causa dell'ipertrofia del ventricolo destro e poi dello scompenso. Più tardi questo stesso A. dopo aver trovato i treponemi in un preparato istologico di tessuto vascolare e la reazione di Wassermann assai spesso, ma non sempre, positiva, insiste invece sulla natura primitiva e specifica luetica delle lesioni dell'arteria polmonare.

Escudero sottopose a revisione la questione e ci diede la descrizione della malattia sopratutto sotto l'aspetto clinico. Per questo A. il tipo clinico di cardiaco nero non è che l'ultima fase della malattia di Ayerza e d'altra parte la sintomatologia del cardiaco nero non è appannaggio della malattia in parola, bensì è comune ad altre forme di sclerosi dell'arteria polmonare e a sindromi broncopolmonari croniche, e mentre appunto ammette la possibilità (e dà la descrizione) di sclerosi dell'a. polmonare primitive o secondarie ad altre lesioni cardiopolmonari, ribadisce che la malattia di Ayerza-Arrillaga richiede il triplice aspetto di sifilide bronchiale con sclerosi obliterante dell'a. polmonare, accompagnata da eritrocitosi ed eritrodermia. Ma sopratutto nella descrizione dell'aspetto clinico Escudero si stacca dai predecessori e rimane tuttora insuperato. Egli distingue un periodo bronchiale ed un periodo cardiaco; durante il primo gli ammalati sfuggono spesso all'esame del medico, per la poca entità dei disturbi; si tratta sopratutto di tosse moderata ed umida quasi costante, con espettorato muco-purulento, respiro aspro, note di enfisema; esiste già una lieve eritrosi delle labbra e delle mucose orali ed è già reperibile un'accentuazione del II tono polmonare ed eritrocitosi di una certa entità; questo processo viene considerato in genere come una bronchite cronica. Dopo parecchi anni, durante i quali la sintomatologia polmo-

nare si fa sempre più evidente (compaiono le dita a bacchetta di tamburo, l'espettorato si fa sanguigno, ed è possibile un probativo reperto radiologico polmonare) si entra nel periodo caratterizzato anche da dispnea abbastanza intensa, da reperto ascoltatorio di sclerosi dell'a. polmonare, da ipertrofia destra con segni assai modesti di stasi epatica e renale e con conferma elettrocardiografica di prevalenza destra, a cui fa riscontro l'integrità pressochè completa del cuore sinistro e del circolo generale.

La poliglobulia è, per Escudero, un sintomo fondamentale della sindrome di Ayerza-Arrillaga, a cui si associa in un primo tempo la eritrodermia; nel periodo terminale, corrispondente al quadro di cardiaco nero descritto da Ayerza, alla eritrodermia subentra per gradi una cianosi così intensa da giustificare il nome dato. In quest'ultima fase asistolica, oltre all'esagerarsi della sintomatologia descritta, si notano i segni di scompenso destro ed inoltre una sonnolenza assai spiccata, cefalea, e dolori precordiali. Una volta entrati nella fase cardiaca, gli ammalati, sia pure con periodi alterni di compenso e di scompenso, vanno fatalmente verso la fine.

L'argomento ha avuto anche il sussidio di numerose ricerche anatomopatologiche, riferentisi sopratutto alle alterazioni dell'a. polmonare, che hanno giovato a precisare meglio il concetto etiopatogenetico della malattia e ad isolarla da quei casi che della sindrome avevano solo l'aspetto esteriore e parziale. Gli anatomo-patologi — cito sopratutto Costa, Giuffrida e Brachetto-Brian — sono poco propensi ad ammettere l'entità nosologica della malattia, facendola rientrare piuttosto fra le sclerosi dell'a. polmonare primitive o secondarie a lesioni polmonari croniche. Parecchi escluderebbero la natura luetica della lesione, mentre i più prudenti chiedono ulteriori prove. È bene però ricordare che queste ricerche vennero compiute su materiale occasionale proveniente da autopsie di soggetti morti per forme di cardiaco nero nel senso più largo della parola e comunque spesso senza l'aspetto clinico tipico della sindrome di Ayerza-Arrillaga.

Osservazioni cliniche, più o meno vicine per il loro aspetto, alla sindrome, si sono venute moltiplicando specie negli ultimi anni. Citerò gli studi di Benedetti e De Castro e i casi di Zagari, Ferrannini, Sisto, Ajello, Signorelli, Schiassi, ecc. Quasi nessuno però corrisponde esattamente alla malattie di Ayerza-Arrillaga, intesa secondo quanto ho indicato sopra. Perciò, data la rarità della malattia in parola ed il suo interesse per i rapporti che la legano alla sclerosi dell'a. polmonare, alla sifilide bronchiale e alle poliglobulie, merita, mi pare, di essere esposto e commentato il caso che sto per descrivere e che presenta appunto un quadro veramente tipico della malattia di Ayerza-Arrillaga.

S. Giuseppe, di anni 52, da Siracusa.

Padre del paz. vivente e sano, madre invece morta a 72 anni per ictus.

Tre fratelli e tre sorelle viventi e sani.

Il paz. nacque a termine da parto eutocico, venne allattato al seno materno; normali furono i primi atti fisiologici, normale tutta l'infazia, trascorsa in perfetta salute: non ricorda neppure i comuni esantemi. Fu a scuola dai 6 ai 18 anni circa, compiendo gli studi secondari.

A 10 anni polmonite del lobo super. d. con decorso normale ed esito felice; a 14 anni, questa si ripetè e di essa il malato guarì egualmente bene; a 18 anni uretrite blenorragica, da cui guarì senza apparenti complicanze. Dopo aver prestato servizio militare, si impiegò e continuò a prestare la propria opera di amanuense fino a poco fa, cambiando spesso ambiente e città. A 22 anni sposò donna sana, tuttora vivente ed attiva, da cui ebbe un solo figlio, esso pure in buone condizioni di salute; non aborti.

A 23 anni fu colpito da forma malarica di cui guarì in capo a due mesi, dopo cura chininica.

Appassionato cacciatore, dice di aver sopportato spesso strapazzi per soddisfare questa sua passione ed in conseguenza di ciò, a suo dire, insorse verso i 24 anni una forma di catarro bronchiale, che è poi continuata fino ad oggi con alternative di riacutizzazioni e remissioni; il paz. non vi dette mai peso, attribuendo questi disturbi alle intemperie a cui si sottoponeva ed all'abuso di tabacco, di cui è sempre stato gran consumatore. A 32 anni ancora polmonite con crisi in settima giornata e guarigione senza complicanze.

Trentottenne, gli venne riscontrata un'ulcera al meato uretrale, giudicata per i suoi caratteri di natura luetica. Fu iniziata subito terapia a base di calomelano, continuata a varie riprese per quattro anni circa; l'ulcera scomparve tosto. Nel periodo subito successivo l'a. deperì notevolmente, pur senza sintomatologia ben evidente: riacutizzazione del catarro bronchiale e della tosse, febbricola; però, dopo essersi messo a regime di vita igienico ed a riposo, potè in breve riprendere il normale lavoro d'ufficio.

A 40 anni broncopolmonite influenzale per una quindicina di giorni. Da allora e fino a poco fa l'a. non si lamentò più di nulla, perchè, come abbiamo detto, non badava assolutamente al persistente catarro bronchiale che al mattino veniva costantemente ed abbondantemente emesso.

Anamnesi prossima. — Nell'agosto 1930 è cominciata la sintomatologia che ha condotto l'a. all'ospedale. La tosse aumentò d'intensità e l'espettorato si fece più abbondante. Insorse dispnea da sforzo, facile cardiopalmo, cianosi in seguito a sforzi anche piccoli, nicturia. Più tardi notò anche notevole cefalea frontale gravativa, più fastidiosa al mattino e accompagnata da vampe al viso; il lavoro divenne pesante, l'a. si sentì abulico ed astenico. Quindici giorni prima dell'ingresso in clinica, nel salire le scale, fu colto da dispnea violenta, cardiopalmo, e molesta oppressione retrosternale. Dopo un giorno di riposo a letto potè riprendere il lavoro; la dispnea e la cianosi però permanevano e si facevano particolarmente intense dopo fatiche anche minime, insorgeva cardiopalmo improvviso e prolungato, oppressione toracica e tosse continua con emissione di abbondante escreato muco-purulento, mai sanguigno. Non ebbe mai edemi ai piedi e alle parti declivi. Così si trascinò per un altro po' fino al giorno dell'ingresso in clinica, avvenuto il 7 novembre 1930.

L'a. afferma di aver sempre avuto abitudini di vita regolari. Non bevitore; fu invece inveterato fumatore fino a pochi giorni dall'ingresso.

E. O. all'ingresso in clinica (7-XI-1930).

L'a. ha aspetto ansioso e sofferente; decombe in letto in posizione preferibilmente supina. Non ha dolori, è invece disturbato da un'intensa dispnea rumorosa che rende difficile l'interrogatorio. Ciò che colpisce sopratutto è una marcata cianosi del volto e delle estremità prevalentemente superiori; la mucosa delle labbra assume una tinta bluastra.

Scheletro regolare, masse muscolari ipotrofiche ed ipotoniche, pannicolo adiposo scarso. La cute è secca; all'infuori delle zone segnalate ha colorito bruno particolarmente intenso.

Apirettico; 34 atti di respiro al minuto; il polso batte a 110, piuttosto piccolo con qualche aritmia. Press. arter. omerale Riva-Rocci 160-105.

Capo: regolare, mobile in tutti i sensi; pupille isocoriche, ben reagenti a luce ed accomodazione. Congiuntive iniettate. Lingua impaniata; dentatura in cattivo stato, in parte mancante o guasta. Gli archi palatini, l'ugola ed il faringe appaiono di colorito particolare rosso-bluastro intenso; non si vedono le tonsille.

Collo: cilindrico e scarno, particolarmente spiccati i fusi muscolari e le fossette sopraclaveari. Nulla alla tiroide; non pulsazioni vasali abnormi; solo lieve turgore delle giugulari esterne.

Torace: all'ispezione risalta un ben spiccato reticolo venoso disposto a collana dalla clavicola alla regione alta dello sterno. Il torace è cilindrico; è leggermente asimmetrico per una appena rilevabile depressione dell'emitorace destro. Respiro misto con prevalenza addominale. Angolo epigastrico retto; angolo del Louys sporgente.

Alla percussione suono chiaro polmonare su tutto l'ambito anteriore. Posteriormente lieve ipofonesi sopra e sottospinosa ed interscapolo-vertebrale destra; alle basi ipofonesi. Apici all'altezza della VII vertebra cervicale, normali per ampiezza. Basi polmonari fra la XI e la XII vertebra dorsale, poco mobili bilateralmente.

Il fremito toraco-vocale è aumentato alla base d. mentre normalmente trasmesso risulta sul rimanente ambito.

All'ascoltazione si avvertono su tutto l'ambito rantoli a piccole e medie bolle, più numerosi alle basi, specie a destra, e tali da nascondere il carattere del respiro. Qua e là poi si ascoltano ronchi sonori particolarmente evidenti nell'espirazione, che appare prolungata.

Cuore: aia cardiaca, non ben delimitabile per le alterate condizioni polmonari. Lieve bozza precordiale dal II al IV spazio. Itto non visibile nè palpabile si fissa con la percussione in V spazio intercostale un po' all'infuori della linea emiclaveare. L'area cardiaca si identifica per i seguenti caratteri:

Il fascio misura cm. 5 in I spazio; cm. 7,5 in II spazio.

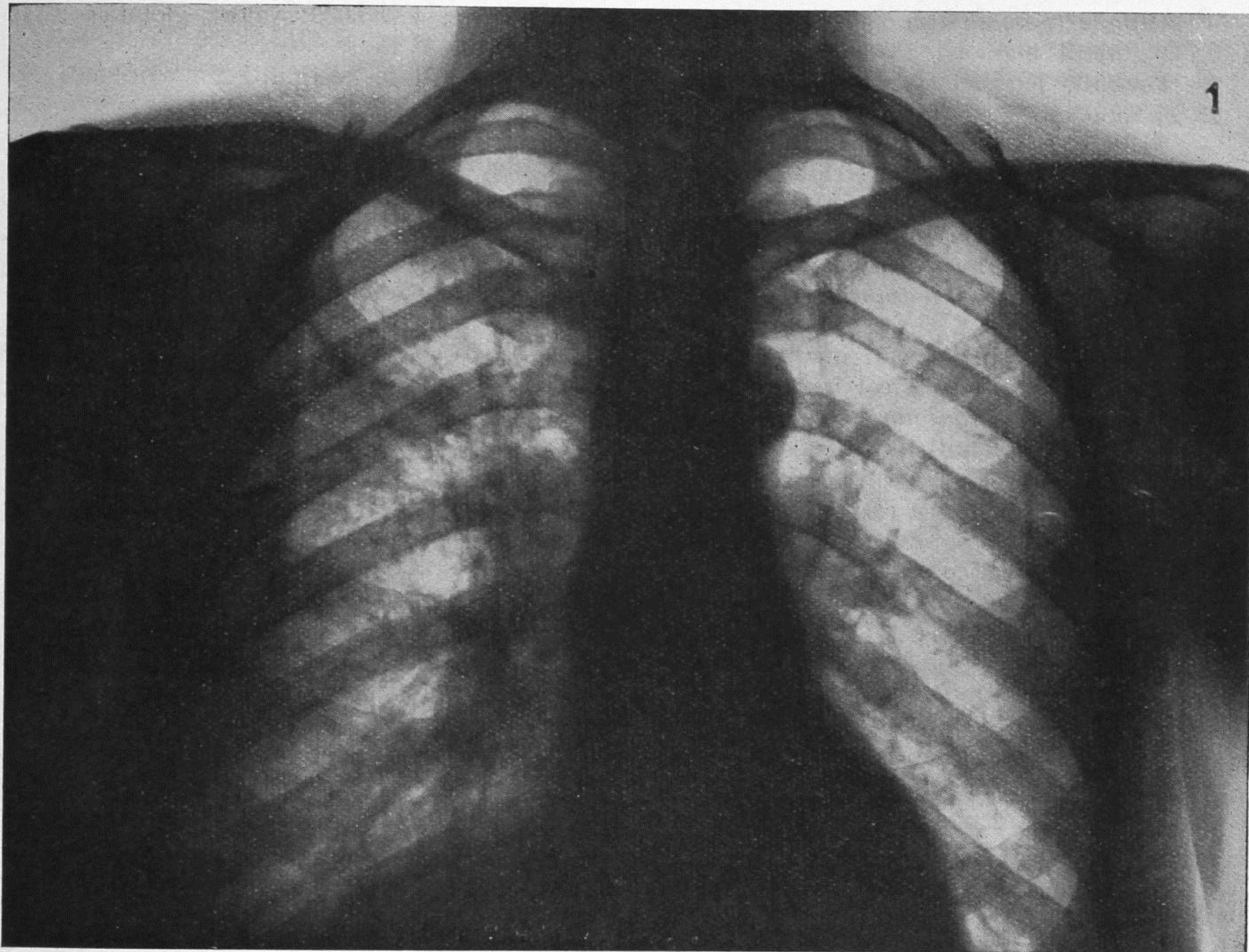


FIG. 1.

Il margine sinistro dista cm. 8,4 dalla mediosternale sulla III costa; cm. 11 sulla IV costa.

Il margine destro dista cm. 2 dalla mediosternale sulla II costa; cm. 2,5 sulla III costa.

L'angolo epato-cardiaco cm. 2,5 sulla V costa.

All'ascoltazione: toni cupi e lontani ma puri: I tono prolungato e rude; II tono alla base accentuato e sdoppiato. Pulsazioni con qualche aritmia a tipo extrasistolico.

Addome: di aspetto normale, trattabile e indolente in tutti i suoi quadranti alla palpazione superficiale. Il fegato deborda di quattro buone dita trasverse dall'arcata costale sull'emiclaveare. Il margine libero si apprezza facilmente, è piuttosto molle e sollevabile con la mano nelle profonde inspirazioni ed è indolente. L'altezza di tutto il viscere sulla linea mammillare è di cm. 17. Non si palpa la milza; con la percussione si constata che l'area splenica è nei limiti del fisiologico.

Agli *arti* inferiori non edemi.

L'esame del *sistema nervoso* non mostra anormalità: ogni sensibilità è conservata; i riflessi superficiali e profondi sono normali: Babinsky ed Oppenheim negativi.

A prima vista l'a. sembrava dunque in preda ai segni di uno scompenso cardiopolmonare in senso generico.

Durante i primi giorni di degenza si praticarono i comuni esami collaterali, e poichè sembrava necessario, particolare attenzione venne portata nel saggiare le condizioni emometriche del paziente.

Urine: limpide, di color giallo-carico, acide. P. spec. 1016.

Albumina: 1 % (Esbach). Altre ricerche: negative. Urobilina: stria limite 1:5.

Feci: senza particolari caratteri patologici. La quantità del bilinogeno venne valutata in mgr. 230 *pro die*.

Sputo: negativo per il bacillo di Koch Rare cellule cardiache, non fibre elastiche. Prevalenza di polinucleati neutrofili, scarsi linfociti, assenti gli eosinofili.

Cutireazione alla tubercolina: debolmente positiva.

Sangue: emometria capillare: Hb. 105; globuli rossi: 7.085.000; valore globulare: 0,74; globuli bianchi: 13.980.

Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 77 %; basofili 0; eosinofili 2 %; linfociti 13 %; monociti 8 %.

Nello striscio modica anisocitosi con microcitosi. Globuli rossi uniformemente colorati; scarsi poichilociti. Piastrine ben rappresentate.

La *resistenza globulare* valutata con il metodo di Simmel è tale che alle soluzioni ipotoniche più lievi l'emolisi è come di norma; il confronto con le soluzioni più ipotoniche dimostra invece una emolisi più spiccata. Con il metodo di Viola: Ei/Et, 0,44/0,34.

La *formula eritrocitometrica* è la seguente: globuli da micron 4,92 1 %; 5,74 —; 6,56 35 %; 7,38 28 %; 8,20 34 %; 9,02 2 %.

Il *diametro medio* è di micron 6,39.

L'*indice volumetrico* corrisponde a 0,80.

Volumetria sanguigna: rapporto plasma/globuli: 55/45; massa totale cc. 3326; plasma totale cc. 1833; globuli totale cc. 1493; e poichè il peso corporeo è di Kgr. 52: massa % di peso corporeo 6,4; plasma % di peso corporeo 3,6; globuli % di peso corporeo 2,8.

I risultati di questi esami con i loro dati positivi e negativi, servirono a indirizzarci meglio verso la diagnosi senza che però questa si potesse pel momento formulare in modo meno generico. A questo si arrivò in grazia dei risultati probativi della reazione di Wassermann e dell'esame radiologico, praticati poco dopo insieme ad alcune altre ricerche.

Urea nel siero di sangue: gr. 0,219 %.

Costante di Ambard: 0,047.

Prova della *diluizione e concentrazione*:

Alle ore 8 si dànno a digiuno cc. 500 di acqua; a mezzodì e alle 19 due pasti secchi composti da risotto, due uova, pane, una mela.

Ore	Quantità	P. spec.
9	111	1015
10	161	1006
11	57	1010
12	62	1012
13	33	1016
16	65	1022
20	145	1028
7	260	1023

Reazione di Wassermann: positiva (+++).

Reazione di Sachs-Georgi: positiva (+++).

Esame elettrocardiografico: ritmo regolare della frequenza di 80 battiti al minuto. I singoli complessi ed i rapporti fra di loro non mostrano alcuna anomalia, salvo un lieve allargamento di R-S.

Prova della *funzionalità cardiaca*:

Prima della prova: polso: 84; respiro: 30; pressione arteriosa: 125-80.

Si fa passeggiare in piano l'a. per cinque minuti e si hanno subito dopo i seguenti risultati: polso: 82; respiro: 30; pressione arteriosa: 130-85.

Dopo cinque minuti: polso: 78; respiro: 30; pressione arteriosa: 120-75.

Il giorno dopo a riposo il malato ha: polso: 74; respiro: 24; pressione arteriosa: 130-85.

Dopo dieci flessioni sulle gambe ha: polso: 74; respiro: 26; pressione arteriosa: 138-80.

Esame radiologico: Campo polmonare destro meno chiaro del sinistro. In esso si notano numerosi piccoli addensamenti sparsi di tipo produttivo, uniti fra loro da strie di fibrosi; la cui disposizione raggiata attorno ai noduli dà luogo a delle figure « a stella »

particolarmente evidenti in qualche distretto polmonare molto circoscritto (quadro di fibrosi nodulare). Gli addensamenti sclerotici spiccano in modo netto nella regione sottoclaveare, mentre la regione apicale appare indenne. A sinistra, nella regione para- e sottoilare si notano alcune formazioni nodulari con i caratteri descritti del polmone destro.

Notevole ingrossamento delle ombre ilari, specie a destra.

La metà interna dell'emidiaframmà destro è sopraelevata e a limiti alquanto indeterminati per un processo di pleurite mediastino-diaframmatica. L'angolo epato-cardiaco non è nettamente definito. Nei movimenti respiratori la mobilità dell'emidiaframma destro specie medialmente è assai ridotta (fig. 1).

Cuore: non aumentato di volume.

Aorta densa con diametri normali, animata da movimenti pulsatori poco ampi. La porzione ascendente si porta in alto ed a sinistra descrivendo una curva alquanto accentuata, cosicchè l'arco viene a sporgere più che di norma dal bordo vertebrale. In proiezione O. A. D. sono visibili l'arco e la discendente toracica che si può seguire fino all'altezza dell'ilo polmonare.

Milza: in sede, non aumentata di volume, di densità omogenea.

Le caratteristiche cliniche più spiccate del caso in questione erano dunque la poliglobulia, l'intensissima cianosi, le alterazioni polmonari a cui radiologicamente corrispondeva un quadro di fibrosi nodulare, ed infine la positività delle reazioni di Wassermann e di Sachs-Georgi. Il tutto culminante in un episodio di asistolia cardiaca, che ha costretto l'a. a richiedere le cure mediche.

Le prove sierologiche e l'esame radiologico ci hanno illuminato sulla natura e sulle caratteristiche dei disturbi polmonari cronici e del reperto ascoltatorio del torace. La cianosi e la poliglobulia intervenute ne sono la logica conseguenza a scopo compensatorio.

È così che si è prospettata la possibilità d'esser davanti a un caso di malattia di Ayerza-Arrillaga. Effettivamente la poliglobulia, la cianosi intensa come quella dei cardiaci neri, i disturbi polmonari cronici, l'asistolia ed infine l'etiologia luetica portavano il loro peso in pro' di questa ipotesi. Mancavano però i segni evidenti di una sclerosi dell'a. polmonare; v'era solo una lieve accentuazione del II tono sul focolaio della polmonare e un lieve aumento del profilo destro dell'area cardiaca. Appunto per questo venne invece formulata una diagnosi più comprensiva e prudente: iperglobulia sintomatica da fibrosi polmonare di natura luetica; vedremo che l'ulteriore decorso doveva poi confermare la diagnosi più particolare suaccennata.

Trattato sintomaticamente con analettici ed espettoranti, lo stato soggettivo ed oggettivo, di cui non riferirò che i caratteri salienti, migliorò rapidamente. Non più dispnea nè cardiopalmo; diminuita, ma sempre evidente. la cianosi. Polso ritmico, regolare e valido; pressione art. 120-80. Al torace: riduzione del profilo destro del cuore. Nella regione scapolare ed interscapolo-vertebrale destra divenne evidente una zona con respiro nettamente aspro, quasi soffiante, accompagnato da fine crepitio inspiratorio, poco modificabile sotto tosse. Fegato ridotto. Diuresi in ripresa.

Dopo la rapida ripresa delle condizioni cardiache, venne istituita il 3-XII-30, una cura antiluetica a base di arsenobenzoli e di preparati iodici. Si ebbe in un primo tempo un riacutizzarsi della sintomatologia respiratoria, con aumento dei fatti catarrali: rantoli crepitanti più abbondanti ed espettorazione più copiosa; in seguito invece i fatti umidi cessarono quasi del tutto. Anche le condizioni generali migliorarono; l'a. si sentiva bene e cominciò ad alzarsi.

L'esame del sangue capillare venne ripetuto più volte (vedi tabella).

Il 18-XII-30 venne ripetuto anche l'esame radiologico, che dette un reperto quasi invariato rispetto al primo.

Il 22-XII-30 poichè le condizioni del paz. erano buone venne dimesso con le indicazioni di cura antiluetica.

L'a. riprese le proprie ordinarie occupazioni e il consueto ritmo di vita e senza però praticare alcuna terapia.

	1930				1931					1932
	10/XI	13/XI	23/XI	14/XI	13/II	16/III	16/XI	3/XII	17/XII	26/II
Hb	105	105	97	90	93	90	102	90	100	86
Glob. Rossi (in milioni).	7,085	7,40	6,00	5,8	5,25	4,64	8,06	5,02	6,30	7,80
Valore Globulare.	0,74	0,70	0,80	0,77	0,89	0,97	0,63	0,90	0,79	0,55
Glob. Bianchi	13980	9000	7000	8200	5400	5200	7000	9000	5000	13400
Plasma / Globuli %	55/45		54/46			40/60	40/60			39/61

Ben presto ricominciarono i disturbi: malessere, dispnea da sforzo e più tardi anche da riposo; cianosi sempre più evidente, espettorato abbondante con striature rosso-vivo, vampe di calore con colorito acceso del volto.

Per questa sintomatologia venne ricoverato in Clinica il 6-II-1931. Venne dimesso il 14-IV-1931 in buone condizioni; una successiva ricaduta rese necessaria una nuova degenza dal 13-XI-31 al 24-I-1932.

Entrambe le volte l'a. si presentò in condizioni piuttosto gravi; non note nuove rispetto al quadro presentato la prima volta, perciò mi limito ad accennare ai caratteri salienti: cianosi spiccatissima del volto e delle estremità specie superiori; sonnolenza, tosse insistente ed escreato coi consueti caratteri. Non edemi e modica dispnea. Diuresi discreta (1000). Press. arter. 120-65. Al torace l'esame oggettivo dà reperti sensibilmente invariati a carico dell'apparato respiratorio e del cuore.

Urine, albumina: presente (+). Rari cilindri jalini.

Emometria (vedi tabella).

Queste due nuove degenze in clinica del nostro a. non portarono dunque dati nuovi. Un fatto però è bene far risaltare: il riacutizzarsi della sintomatologia può essere molto probabilmente ascritto all'interruzione della terapia antiluetica, che l'a. era stato consigliato di continuare. Prova ne sia che le condizioni del paz. tornarono rapidamente a migliorare con la somministrazione di preparati arsenobenzolici e iodici e la reazione di Wassermann divenne negativa; e se anche il salvarsan provocò qualche disturbo intestinale, tosto cessato, lo stato generale beneficò e le condizioni respiratorie si fecero migliori: diminuirono i rantoli su tutto l'ambito destro, l'escreato si ridusse ed anche la cianosi si fece assai meno intensa.

L'a. venne dimesso, abbiamo visto, il 14-I-32, quando si trovava in discrete condizioni.

Il giorno dopo la sua uscita dalla Clinica l'a., dopo aver preso un bagno, fu colto da febbre e da affanno. Al mattino la febbre era scomparsa, per ricomparire però alla sera; la dispnea e l'affanno permanevano invece durante tutta la giornata. Così continuò anche nei giorni seguenti. Assai spesso ebbe a lamentarsi di cefalea.

Poichè il riposo a letto non gli giovava, chiese ed ottenne di essere di nuovo ricoverato; venne accolto il 22-II-1932.

All'ingresso il paz. si presenta in condizioni piuttosto gravi. Ha aspetto angosciato e sofferente, decubito semiseduto obbligato, dispnea notevole (36), polso 110 valido e aritmico. Press. arter. 115-70. Cianosi bronzea marcatissima del viso e delle mani. Tosse stizzosa frequente con abbondante escreato. Archi palatini e faringe di colorito bluastro cianotico. Turgore delle giugulari esterne. Sul torace sempre evidente il reticolo venoso a collana. Ipofonesi delle regioni scapolari ed intrascopolo-vertebrali: iperfonesi alle basi. All'ascoltazione, su tutto l'ambito respiro aspro e rude con ronchi diffusi; alle basi rantoli a piccole e medie bolle. Il cuore è solo lievemente aumentato a carico delle cavità destre; il I tono è impuro alla punta e il II è rinforzato alla base. Reticolo venoso laterale addominale. Il fegato deborda di tre buone dita dall'arcata costale sull'emiclaveare; la sua superficie è liscia ed il suo bordo è un po' duro, sottile e dolente. Non si palpa la milza. Lievi edemi perimalleolari. Non alterazioni del sistema nervoso. L'urina presenta il consueto reperto di albumina (1 %: Esbach). Emometria (vedi tabella). Reazione di Wassermann: negativa.

Con le prime cure sintomatiche le condizioni soggettive del paz. migliorarono; potè riposare di notte; la tosse fu meno insistente e la dispnea diminuì un poco. A tale miglioramento delle condizioni subiettive non corrispose però una reale remissione del quadro. Il polso rimase intorno a 100 e si notò qualche aritmia. La dispnea tosto riprese, la diuresi cominciò a diminuire e gli edemi perimalleolari aumentarono. Si tentarono successive terapie senza grandi risultati: digitale prima, scilla e teobromina, fino alla uabaina, accompagnati via via da altri presidi: salassi e fleboclisi glucosate, ottenendo come risultati solo un benessere temporaneo dello stato soggettivo. A questo punto (14-III-32) si ebbe l'accentuarsi dei fenomeni polmonari con febbre, non molto alta, specie serale; respiro soffiante nella regione interscapolo-vertebrale destra. In 5ª giornata « défaillance » cardiaca (polso 56, respiro 44) che l'a. riesci a superare con l'aiuto di adrenalina e canfedrina.

Però tosto le condizioni del paz. divennero preoccupanti per i segni sempre più evidenti di asistolia: dispnea, edemi declivi, idrope, diuresi scarsa, cianosi sempre spiccatissima. La febbre per quanto modesta continuò. L'a., ad onta di ogni mezzo tentato, si aggravò rapidamente e venne a morte il mattino del 24-III-1932.

Quest'ultima degenza del nostro a. si differenzia dalle altre per la prevalenza della sintomatologia dipendente dall'insufficenza di cuore e per il quadro febbrile finale. Veramente è proprio per l'insufficenza cardiaca che il nostro a. venne ricoverato le volte precedenti, ma allora con le opportune cure e con il riposo fu possibile una facile ripresa.

Abbiamo detto come già durante il suo primo ricovero l'a. presentasse una cianosi così intensa da giustificare, tenendo conto anche della rimanente sintomatologia, la denominazione di cardiaco nero. Abbiamo pure detto come già allora si fosse prospettato che si trattasse di una forma riferibile alla cosidetta sindrome di Ayerza-Arrillaga e come venne invece formulata una diagnosi più comprensiva e più prudente per la mancanza di una netta sintomatologia dell'a. polmonare. Per questo quasi completo silenzio sintomatologico, nonostante il successivo decorso clinico fosse veramente probativo, l'a. venne inviato al tavolo anatomico con la seguente diagnosi: Poliglobulia sintomatica da probabile fibrosi polmonare di natura luetica; scompenso circolatorio con note di stasi. Broncopolmonite terminale.

Autopsia. — Cadavere di uomo in condizioni generali discrete. Nulla di particolare all'ispezione esterna.

Cranio: calotta normale. Lieve ispessimento della dura meninge e chiazze di aracnoidite cronica. Arterie della base encefalica normali. Ai tagli dell'encefalo modico edema della sostanza e piccole lacune di disintegrazione perivasale in corrispondenza della base.

Nulla di particolare all'apertura dell'*addome*.

Torace: aia pericardica aumentata; diffuse aderenze nei cavi pleurici, particolarmente in quello destro. Nel cavo pericardico circa cc. 50 di liquido sieroso con diffusione emoglobinica.

Cuore enormemente aumentato di volume con prevalenza del ventricolo destro. L'auricola destra è notevolmente dilatata. Ai tagli ipertrofia e dilatazione delle cavità destre. Trombosi dell'auricola.

Qualche chiazza di lipoidosi del tronco e dei rami principali della polmonare.

Modicissima dilatazione ed ipertrofia del ventricolo sinistro. Semilunari aortiche e pizzi valvolari mitralici normali; intima dell'aorta sana.

Polmone aumentato di volume e di consistenza; esiti di pleurite adesiva diffusa. Al taglio, modica sclerosi diffusa del parenchima ed aree cicatriziali stellate in corrispondenza della parte inferiore del lobo superiore; le pareti dei bronchi piccoli e medi appaiono ispessite. I piccoli rami intraparenchimali dell'a. polmonare si presentano obliterati da masse trombotiche, tolte le quali da alcuni vasi, le pareti di essi si presentano sclerotiche e con chiazze di ispessimento. Nel lobo inferiore, dove i processi trombotici sono più marcati, aree di infarto emorragico.

Al polmone di sinistra, sclerosi diffusa, ispessimento dei bronchi, trombosi delle piccole arterie e infarti come a destra. Non aree di cicatrice. Esiti di pleurite.

Milza da stasi cronica.

Reni di volume normale, di consistenza aumentata, con capsule svolgibili; stasi cronica del parenchima.

Nulla alla vescica ed alla prostata.

Apparato gastroenterico normale. Fegato da stasi cronica. Colecisti sana; vie biliari pervie; pancreas normale.

Aorta normale.

Ne risulta la seguente diagnosi anatomica: Esiti adesivi di pleurite bilaterale. Sifilide in forma peribronchitica e sclerotica diffusa, particolarmente nel lobo inferiore destro. Ipertrofia del ventricolo destro. Sclerosi dei rami della polmonare, specie delle minori ramificazioni intraparenchimali. Trombosi della auricola destra ed embolie multiple polmonari con formazione di infarti emorragici. Stasi generalizzata.

Il responso autossico confermava dunque la diagnosi generica posta in vita e dimostrava inoltre lesioni dell'a. polmonare, che erano state sospettate. Venne praticato l'esame istologico di pezzi di polmone e di arteria polmonare, e dette il seguente risultato:

L'esame del tronco dell'a. polmonare non mostra alcuna alterazione della media a riportarsi a lue; solo si nota qualche lieve accumulo linfocitario all'intorno dei *vasa va-*

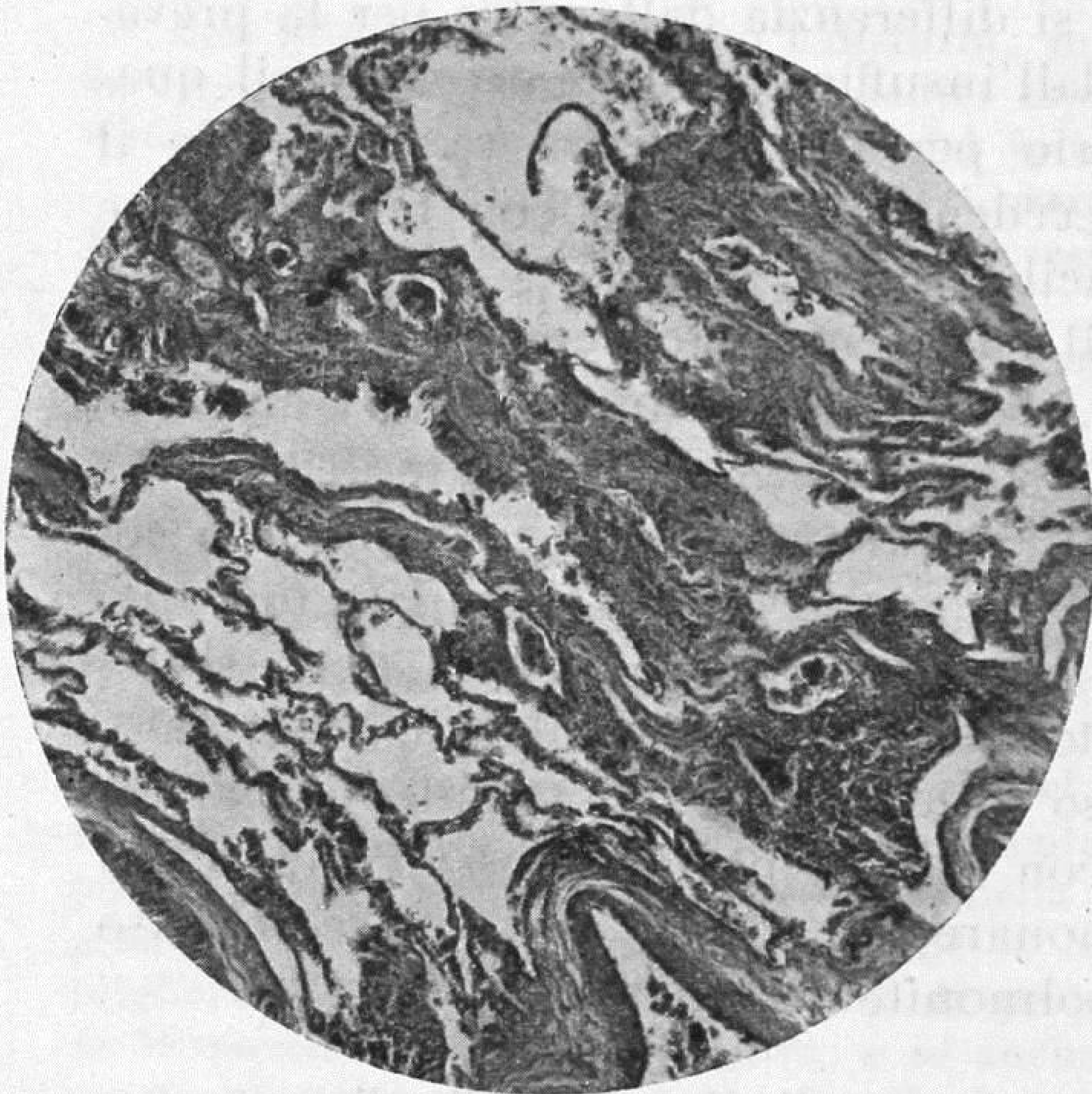


Fig. 2.

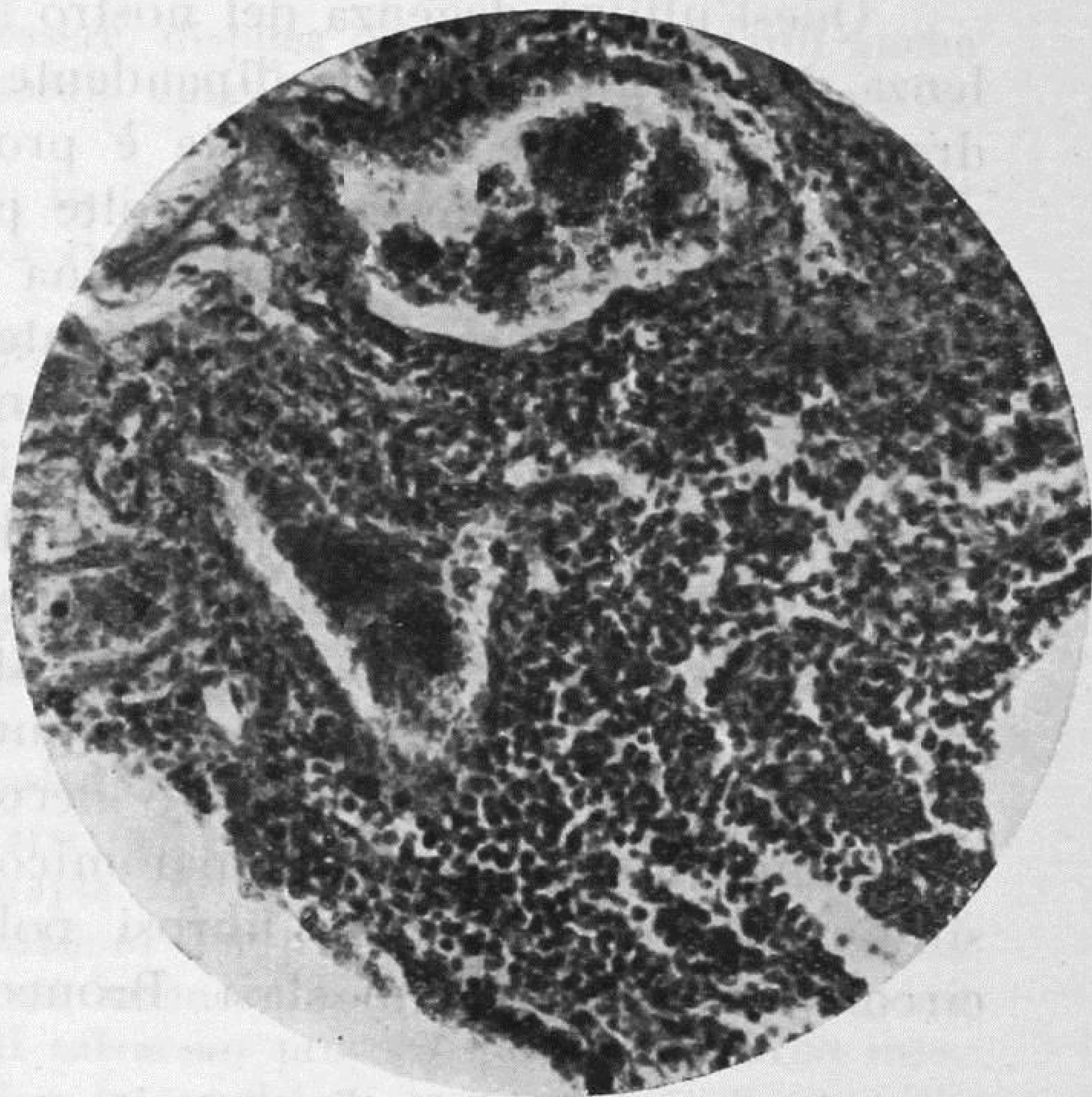


Fig. 3.

sorum; non però fatti distruttivi o proliferativi da riferirsi alla lue. Anche nell'avventizia non si osservano fatti infiltrativi perivasali. L'intima si presenta ispessita a chiazze, raggiungendo in alcuni punti uno spessore doppio di quello della media. In corrispondenza di queste chiazze, al di sotto di strati più superficiali ben conservati, si osserva il tessuto intimale completamente degenerato, avendo perduta ogni autonomia i singoli elementi, sì da non esser più riconoscibili. In corrispondenza di queste chiazze, abbondante deposizione lipoidea e grave sconvolgimento della striatura elastica della tunica. La lamina elastica interna presenta chiari fatti di slaminamento. Le alterazioni dei rami principali di divisione corrispondono all'incirca a quelle ora descritte per il tronco.

Lo studio del parenchima polmonare mostra alterazioni diverse a seconda dei punti osservati e corrispondenti a diversi processi che si sono svolti in epoche successive nel parenchima polmonare stesso. Queste alterazioni che ora descriveremo non sono uniformemente diffuse in tutto quanto il parenchima, ma variabili da punto a punto, poichè a tratti con parenchima quasi completamente conservato, seguono altri nei quali la gravità delle alterazioni sconvolge completamente la struttura del polmone. I tratti meno alterati corrispondono in genere ai distretti alveolari più distanti dal complesso broncovasale lobulare, dove invece più imponenti sono le alterazioni. Qui si osserva una abbondante infiltrazione, costituita in massima parte da linfociti e plasmacellule, ai quali si uniscono però anche elementi fibroblastici, che circonda vasi e bronco e infiltra, distruggendone completamente la forma, anche gli alveoli circostanti (figg. 2 e 3).

Al limite fra le zone diremo così centrali prese dal processo infiltrativo-produttivo e quelle più profonde ancora ben conservate, esistono gruppi alveolari con scarsi fatti

infiltrativi ed invece riempiti di un liquido coagulato, scarsamente tingibile con l'eosina (edema). Alterazioni quindi a sede quasi esclusivamente peribronchiale e perivasale.

Accanto a questi fatti infiltrativi esistono anche fatti francamente connettivi, che portano ad un ispessimento dei setti interalveolari con conseguente progressiva riduzione dell'ampiezza dei lumi alveolari, che vengono così ad essere ridotti a sottili fessure.

Le diramazioni dell'arteria polmonare non mostrano alterazioni nei componenti della loro parete; il lume è però completamente occluso da formazioni trombotiche recenti. Man mano ci si porta verso le diramazioni più piccole, si cominciano a notare alterazioni della parete vasale delle arterie, che si fanno più evidenti nei piccoli rami intraparenchimali fino alle arteriole precapillari. Anche in queste sono evidenti fatti trombotici recenti. L'intima non presenta lesioni degne di nota, salvo forse un lieve ispessimento sclerotico del tessuto sottoendoteliale, non però fatti a tipo endoarteritico. La media pure in genere non presenta alterazioni; queste invece si fanno più evidenti in corrispondenza dell'avventizia, dove l'abbondante infiltrazione parvicellulare si confonde con quella già descritta all'intorno dei bronchi e dei vasi. Con metodi elettivi per le fibre elastiche si può mettere in evidenza un notevole ispessimento delle due lamine elastiche interna ed esterna ed un aumento del tessuto elastico periavventiziale e peribronchiale parzialmente mascherato dalla infiltrazione infiammatoria descritta (fig. 4).

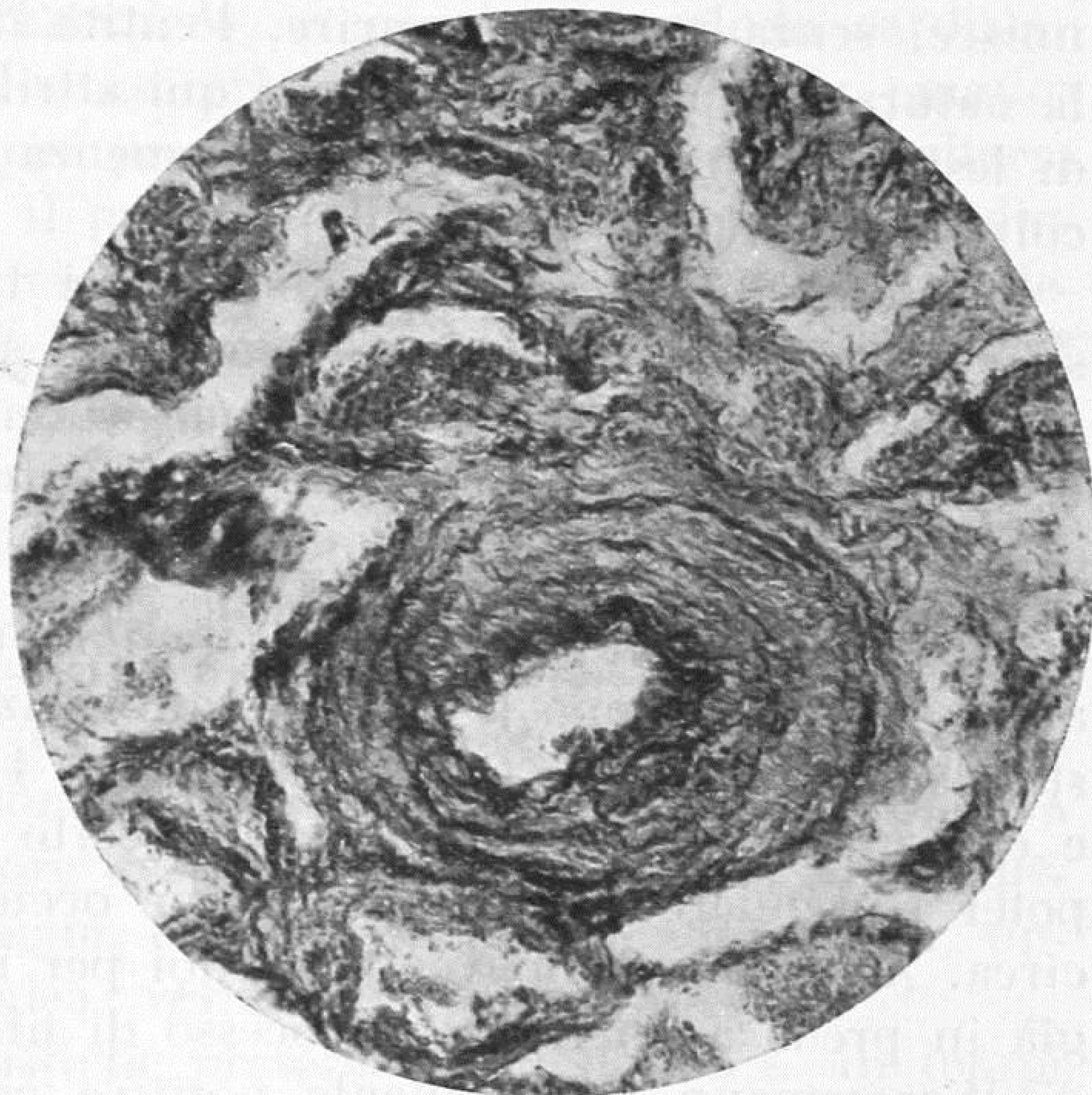


FIG. 4.

I bronchi presentano pure alterazioni gravi, che variano anch'esse a seconda del calibro: i bronchi più grossi cartilaginei sono in complesso quasi indenni; la lamina cartilaginea è ben conservata e solo in alcuni punti si osservano scarsi infiltrati linfocitoidi del tessuto peribronchiale. Man mano che diminuisce il calibro dei bronchi, si fanno più evidenti i processi infiltrativi, che non si limitano al tessuto peribronchiale, ma pure invadono in pieno la parete bronchiale, con fatti evidenti di mutilazione della muscolatura bronchiale e distruzione dell'apparato elastico della parete. Dove l'infiltrazione raggiunge la mucosa si osserva la caduta dell'epitelio che a volte è ancora riconoscibile nel lume, misto a cellule infiltrative.

Accanto a questi fatti che possiamo considerare interessanti nei riguardi della natura della forma in istudio, altri se ne osservano da considerarsi secondari alla occlusione trombotica, che si deve ritenere avvenuta in tempi diversi e successivi, delle diramazioni dell'a. polmonare, ossia fatti di infarcimento emorragico di vaste zone parenchimali in vario stadio regressivo, corrispondente all'epoca varia dell'infarcimento stesso.

L'esame istologico ha valso a specificare e confermare l'aspetto e la natura delle lesioni e ha permesso sopratutto di afferrare meglio la patogenesi del processo in istudio.

Descritto il caso in ogni suo aspetto, mi soffermerò ora brevemente a discuterne le caratteristiche più spiccate e cioè: l'etiologia, il reperto anatomico, il decorso clinico e di questo sopratutto le note salienti offerte dalla cianosi e dalle particolarità della crasi sanguigna.

L'*etiologia* luetica poteva già essere sospettata per i precedenti anamnestici del paziente; le ricerche sierologiche furono nel modo più assoluto probative, ma la conferma venne anche dal responso *autossico* e sopratutto *istologico*.

La dimostrazione dell'agente specifico dell'affezione luetica nei preparati istologici non è ormai più considerata condizione indispensabile per documentare l'etiologia, specialmente trattandosi di tessuto polmonare; è sufficente invece l'aspetto particolare delle alterazioni anatomiche. La vasta in-

filtrazione da parte di plasmacellule e linfociti nel tessuto, specie, ma non esclusivamente, del complesso bronco-vasale lobulare, e gli estesi fatti sclerotici sia interstiziali che perivasali e peribronchiali, parlano per se stessi per la natura luetica della lesione e confermano i dati clinici e sierologici. Un fatto è interessante notare e sul quale ritorneremo. Le lesioni infiltrative e sclerotiche sembrano particolarmente ed elettivamente predominanti là dove i due sistemi respiratorio e circolatorio hanno più intimo contatto anatomico e funzionale; il processo specifico congloba le estremità dei due alberi, riunite a formare il lobulo polmonare. Man mano che ci si allontana dai focolai più compromessi e si risale verso bronchi e vasi di calibro maggiore, diminuisce, senza però scomparire, l'entità delle lesioni. Non sembra però che la natura di queste debba ancor qui attribuirsi al processo specifico; si tratta di lesioni di natura banale, conseguenza della cronicità del processo che ha colpito i rami più fini.

Interessanti sono anche i processi trombotici, impiantatisi sul terreno sclerotico vasale, ed i fatti consecutivi d'infarcimento emorragico, e notevole la loro importanza nella spiegazione del quadro clinico, specialmente della sintomatologia di rapida insufficenza offerta dall'a. negli ultimi giorni di vita.

La natura delle lesioni ci dà ragione del beneficio ottenuto con la terapia antiluetica. Già dopo la prima manifestazione ai genitali, l'a. si era sottoposto a cure mercuriali per un periodo di 4 anni, non sappiamo con che ritmo e con quale intensità e regolarità; certo è che ne ebbe giovamento tale da poter riprendere indisturbato le sue occupazioni per un periodo di 12 anni circa. A questo punto venuto a noi per i disturbi già descritti, l'a. si trova già in preda a un intenso processo di fibrosclerosi polmonare; una reazione di Wassermann intensamente positiva ci spiega l'insufficenza qualitativa o quantitativa delle cure praticate in passato e ci rende edotti dei larghi progressi silenziosamente compiuti dalla malattia. La ripresa della terapia antiluetica con arsenobenzoli fa assistere ad un notevole miglioramento delle condizioni del paziente, anche se naturalmente non modifica le condizioni anatomiche di sclerosi ormai instauratesi. L'a. si accontenta del beneficio ottenuto e, dopo ogni uscita dalla clinica, abbandona le cure, ad onta dei ripetuti consigli in merito. Le sue condizioni tornano ogni volta a decadere e deve essere ricoverato dopo scadenze sempre più brevi. La terapia viene ripresa con buon esito, associando agli arsenobenzoli anche lo jodio, fino a quando, per l'instaurarsi dello scompenso, non si crede di dover sospendere.

Anche il *decorso clinico* ci suggerisce alcune considerazioni.

A chi osserva il quadro descritto, risulta evidente l'affinità del nostro caso con la malattia di Ayerza-Arrillaga come è descritta da Escudero. Questo A. argentino afferma che la malattia si inizia con la sintomatologia bronchiale cronica, che accompagna l'a. per parecchi anni, senza recargli nessun altro molesto disturbo.

Se ci riferiamo alle notizie anamnestiche del nostro a., si trova una serie di polmoniti sofferte a 10, 14 e 32 anni e guarite bene. Dai 24 anni poi, sarebbe cominciata la forma di catarro bronchiale cronico, senza altro particolare carattere, che ha sempre accompagnato il paziente. Manifestatasi l'infezione luetica, l'a. ha in seguito avvertito un riaccentuarsi dei disturbi bronchiali, che però ben presto cedette mentre l'a. si sottoponeva a quelle cure antiluetiche che continuò poi per 4 anni. Solo più tardi, e cioè poco prima

che l'a. fosse ricevuto in Clinica, si riaccesero, accompagnati da altra sintomatologia, i fatti polmonari, ma anche allora la terapia specifica giovò in modo notevole al malato.

Questo andamento spiega, mi pare, che in un soggetto da affezioni broncopolmonari banali, il processo luetico si è localizzato in modo esclusivo e particolare proprio sul terreno che processi patologici precedenti avevano menomato.

Anche nel nostro paziente dunque abbiamo avuto un lungo periodo bronchiale, che vogliamo però considerare proprio della malattia in parola solo da quando alla bronchite cronica si è sovrapposta l'infezione luetica.

Dopo qualche anno, continua Escudero, comincia il periodo cardiaco; alla sintomatologia polmonare, che si esacerba, si aggiunge quella ematica e cardiovasale; quest'ultima finisce per prevalere e, attraverso periodi alterni di asistolia e di compenso, conduce il paziente alla morte. Il quadro cardiovasale è rappresentato in un primo tempo da lieve insufficenza del cuore destro, con modica congestione passiva dei visceri, a cui fa contrasto la scarsa o nulla compromissione del grande circolo, e la sclerosi obliterante dell'arteria polmonare. Il sintomo più evidente è la dispnea.

Più tardi, durante i periodi di asistolia, che diventano sempre più frequenti, si ha il quadro di cardiaco nero, che Ayerza descrisse per primo, e che costituisce quindi solo uno stadio, l'ultimo, della malattia. Allora si nota sopratutto una intensa cianosi del viso e delle estremità, dispnea, congestione epatica, tachicardia, pressione arteriosa bassa o normale. Oltre a questi segni dell'insufficenza del cuore destro, ne compaiono poi altri, specie nel periodo terminale: edemi, ascite, oliguria ed inoltre sonnolenza, oppressione toracica e precordiale, cefalea, vertigini.

Queste sono appunto le caratteristiche presentate dal nostro a. in tempi successivi durante le varie degenze in Clinica. Il chiaro studio clinico fatto da Escudero corrisponde dunque molto da vicino al caso descritto. L'interpretazione che questo A. dà ai vari fenomeni osservati è invece meno pacifica. Gli anatomo-patologi che si sono occupati dell'argomento dopo l'esame dei casi presentati da questo A., trovano che l'etiologia luetica non è sempre dimostrata e che anche là dove è dimostrata dal lato clinico e sierologico, manca la prova anatomica di lesioni di natura nettamente luetica. Un altro appunto viene mosso ad Escudero; viene infirmata la contemporaneità delle lesioni bronchiali, vasali e della poliglobulia, tanto più che l'A. non ne dà la dimostrazione. In complesso molti tenderebbero ad escludere la sindrome in questione: i più prudenti ammettono che la dimostrazione ne possa venir data.

Senza entrare in discussione in merito, mi pare che il nostro caso serva a delucidare la questione: l'etiologia luetica, la specificità delle lesioni sono fuori di dubbio e quanto alla concomitanza della sifilide bronchiale con la sclerosi dell'a. polmonare, resta dimostrata dall'unicità del processo patologico che ha colpito le terminazioni, confluenti fra loro, dei due sistemi vasale e bronchiale. Per ultimo le peculiarità cliniche caratteristiche del nostro caso hanno buon peso nel legittimare l'esistenza della sindrome di Ayerza-Arrillaga, intesa secondo i concetti più recenti.

Una caratteristica risalta in modo peculiare su tutta la sintomatologia descritta ed è il colorito della cute del viso e delle estremità, colorito rosso-vinoso-bluastro così intenso da attrarre l'attenzione del medico e del profano

e da giustificare la singola descrizione a cui si accinse Ayerza. Questa tinta particolare è dovuta al sommarsi di diverse cause. A prescindere dai fattori preesistenti, che qui solo nomineremo, e cioè quello etnico (il paz. è siciliano) e quello malarico, sono sopratutto la cianosi e la eritrodermia che hanno qui una parte importante, e su di esse ci fermeremo per esaminarne le caratteristiche.

La *cianosi* è, come anche in altre forme simili, la conseguenza dello stato di anossiemia. I fatti sclerotici polmonari, propri del nostro caso, provocano in un primo tempo una diminuzione dell'elasticità toracica, una conseguente minor capacità vitale ed una scarsa ventilazione polmonare, a cui la dispnea cerca di opporsi. La tensione alveolare dell'ossigeno si riduce tanto, che l'ossigenazione dell'Hb rimane incompleta. Questo fatto dà origine alla cianosi e successivamente, per meccanismo di compenso, ad una forma di *poliglobulia* secondaria, di cui ci accingeremo ora a studiare i caratteri.

Più addietro abbiamo riportato i dati emometrici, qualitativi e quantitativi. (I più importanti sono riuniti nell'annessa tabellina).

Ci mancano per il confronto i dati riguardanti il periodo in cui il paz. era sano o almeno in benessere, ma è certo che le condizioni volumetriche del sangue e i rapporti fra i suoi componenti sono nei limiti del normale.

Ci sorprenderebbe l'aver trovato invece oltre 7 milioni di globuli rossi nel sangue capillare, se altre ricerche compiute contemporaneamente non ce ne spiegassero la ragione; l'esame eritrometrico infatti ci permette di constatare una prevalenza di globuli a piccolo diametro (diametro medio-micron 6,39) e a piccolo volume. (Indice volumetrico 0,80).

Dunque, senza che il volume della massa globulare sia aumentata, la poliglobulia numerica, se non volumetrica, esiste e può anch'essa giovare al meccanismo di compenso funzionale.

Col miglioramento delle condizioni del paz. i successivi conteggi capillari di globuli rossi (vedi tabella), ci diedero dei valori sempre più vicini alla norma, segno anche questo di indubbio significato, perchè, col miglioramento delle condizioni della funzione respiratoria, è venuta a mancare la necessità della poliglobulia; la quale si è poi di nuovo accentuata col riprodursi delle condizioni di anossiemia.

Durante le successive degenze in ospedale non vennero più compiuti esami volumetrici completi, però il rapporto plasma-globuli, ricercato a semplice scopo di conferma, ci diede ambe le volte valori di 40-60 all'incirca. In un secondo tempo la poliglobulia si è dunque nettamente affermata anche nel vero senso volumetrico.

Altri caratteri poi, a sussidio di quelli clinici, servono a confermare la natura secondaria e sintomatica di questa poliglobulia. I conteggi capillari dànno cifre mai superiori a 7.800.000, che si abbassano anche con relativa facilità, avvertendo il benefico effetto del riposo e della terapia. Anche la scarsa e variabile leucocitosi e sopratutto l'assenza di variazioni qualitative delle emazie sono pure segni non privi di significato.

La microcitosi da me osservata starebbe in contrasto con i reperti che Ferrata ed Aubertin, riportando Vaquez, dicono consuetudinari di queste forme, ma trova d'altra parte l'appoggio di altre ricerche di Seiderhelm e di De Leonardi. Questi AA. hanno rilevato che nelle policitemie secondarie è costante ed anzi caratteristica una certa microcitosi; anche Greppi l'avrebbe osservata in alta montagna, cioè in condizioni di anossiemia simili, se non proprio uguali, ma in soggetto splenoprivo. Le osservazioni in merito ad

ogni modo sono ancora troppo rare perchè l'argomento possa essere discusso a fondo.

Secondo Escudero la poliglobulia è un carattere precoce, già presente nel periodo bronchiale; nel nostro caso fu osservata, almeno in senso numerico, la prima volta che l'a. venne da noi; non così l'eritrodermia che ne sarebbe la manifestazione esteriormente afferrabile, e che si rese apprezzabile solo durante la seconda degenza; il suo instaurarsi è probabilmente contemporaneo a quello di una vera poliglobulia, intesa in senso volumetrico, che nel nostro caso abbiamo visto confermata appunto durante la seconda degenza.

Riassumendo qui i concetti che risaltano dall'esposizione ora fatta, non mi pare dubbio che il caso esposto rientri nel quadro della sindrome di Ayerza-Arrillaga, considerata, ben inteso, secondo le più recenti vedute. Che così sia è stato, non dirò completamente, ma abbondantemente provato dai caratteri etiologici, anatomici, patogenetici e clinici offerti dal nostro caso.

Conclusioni.

Lo studio del nostro caso nel suo triplice aspetto etiologico, anatomico e clinico ci permette di arrivare alle seguenti conclusioni.

L'entità della malattia di Ayerza-Arrillaga non può essere messa in dubbio; ad essa aderisce perfettamente la nostra osservazione nei suoi caratteri salienti, che sono:

a) l'etiologia luetica dimostrata dalle note anamnestiche, sierologiche, terapeutiche ed anatomiche;

b) la spiccata elettività della localizzazione luetica nell'apparato respiratorio già alterato da precedenti e recidivanti lesioni di carattere acuto;

c) la contemporanea lesione a tendenza sclerotizzante dei rami terminali dei due sistemi vasale e bronchiale (complesso broncovasale lobulare);

d) la intensissima cianosi del viso e delle estremità, con eritrodermia da policitemia;

e) la poliglobulia secondaria dapprima solamente numerica, poi anche volumetrica (pletora globulare vera con ipoplasmia), a tendenza remittente e accompagnata da microcitosi;

f) il reperto radiologico di deciso significato per la lue polmonare;

g) il decorso clinico con sintomatologia bronchiale cronica, culminante in successivi episodi di scompenso circolatorio fino all'ultimo fatale.

L'insieme dei caratteri esposti sopra ha netta analogia con la sindrome di Ayerza-Arrillaga, come particolarmente è descritta da Escudero.

RIASSUNTO.

L'A. esamina e discute sotto l'aspetto clinico ed anatomico un caso tipico di sindrome di Ayerza-Arrillaga ad etiologia luetica.

BIBLIOGRAFIA.

Ajello. Policlinico, Sez. med., sett. 1928.
Arcangeli. C. e C., 1932, pag. 614.
Arrillaga. *La arteritis pulmonar y su cuadro clinico*, Buenos Ayres, 1925.
Aubertin. Dal *Nouveau traité de médicine* di Rogers Widal e Teissier.
Ayerza, Solari e Berkonsky. Arch. Mal. du coeur, aprile 1931.
Benedetti e Decastro. Arch. Pat. e Clin. Med., 1928, vol. VII.

Boattini. Sperimentale, 1928, pag. 115.
Cassarini. O. M., 1925, n. 5.
Cellina e Macchi. La pediatria, 1932, vol. II.
Condorelli. M. M., 1933, pag. 689.
Costa. La Clin. Med. Ital., 1927, pag. 382; 1928, pag. 193.
De Leoñardi e Parino. (In corso di pubblicazione).
Escudero. *Trabajos y publicaciones de la Clinica*. Buenos Aires, 1925.
Id. Semana Medica, 1926, pag. 1509.
Ferrannini. M. M., maggio 1931.
Ferrata. *Le emopatie*. Milano.
Foltz. Policl., Sez. med., ottobre 1933.
Frugoni. Morgagni, 1912, n. 36-38.
Gamna. Pathologica, 1921, pag. 207.
Giuffrida. Arch. Pat. e Clin. Med., vol. IX, pag. 77, 1929-1930.
Giulianini. Pathologica, 1931, pag. 321.
Greppi, Policl., Sez. med., 1930.
Greppi e Buccianti. Arch. Pat. Clin. Med., 1930.
Invernizzi. Ibid.
Mattirolo. Arch. per le Scienze mediche, 1921, pag. 124.
Nuvoli. Policl., Sez. med., ottobre 1933.
Pezzi. Gazz. Osped. e Clin., 1922, n. 62.
Rogers. Citato da Costa ed altri.
Schiassi. Arch. Pat. e Clin. Med., vol. IX, 1929-30, pag. 526.
Signorelli E. Rif. Med., 1927, n. 27.
Signorelli S. Policl., Sez. med., 1932.
Sisto. M. M., 1931, pagg. 35-82.
Urechia. Paris Médical, ottobre 1930.
Vaquez. Ibid., luglio 1926.
Weil. Le Scalpel, luglio 1932.
Zagari. Rass. Clin. Scient., I. B. I., 1929, pag. 303.

IV.

R. Università di Roma

Clinica delle Malattie infettive e contagiose
diretta dal prof. T. Pontano.

Clinica Oculistica
diretta dal prof. G. Ovio.

Atrofia secondaria del nervo ottico consecutiva a infezione carbonchiosa (*).

Dott. A. Colarizi,
aiuto medico negli Ospedali Riuniti.

Dott. E. Panico,
1° aiuto e libero docente.

Il capo è una delle sedi più frequenti del carbonchio cutaneo. Specialmente le palpebre e le guance costituiscono una comune localizzazione dell'infezione carbonchiosa. Tuttavia, nonostante la grande frequenza di questa sede (secondo le ultime statistiche della Clinica delle Mal. Inf. di Roma, circa il 60 % dei casi) si potrebbe restare meravigliati come si possa parlare di una relativa benignità dell'infezione nella nostra regione. Infatti la mortalità globale — ci riferiamo a un recente studio clinico-statistico, che riguarda l'andamento dell'infezione carbonchiosa nell'Agro Romano durante

(*) Al prof. Panico spetta lo studio oftalmologico, al dott. Colarizi lo studio clinico e neurologico.

l'ultimo settennio, sulla base di 362 casi ospitalizzi (1) — non supera il 5,8 %. È stata però osservata per la sede del capo una maggior frequenza dei casi di edema maligno, la cui mortalità ha raggiunto il 37,5 %.

Sappiamo che il bacillo del carbonchio dalla lesione iniziale cutanea, seguendo le vie linfatiche, si diffonde nei tessuti circostanti dove determina un edema cospicuo. Può ad un certo punto invadere il circolo sanguigno e produrre una batteriemia transitoria o una vera setticemia carbonchiosa.

Nel carbonchio del volto non si osserva, come avviene per le infezioni da piogeni (foruncolo, favo, flemmoni), la tendenza alla propagazione per la via venosa verso l'interno del cranio, con produzione di quelle ben note e quasi sempre fatali complicanze che son le tromboflebiti dei seni, cui segue di regola la meningite e la sepsi generalizzata. E ciò, nonostante si associ spesso all'infezione carbonchiosa locale una flogosi da comuni piogeni, i quali tutt'al più in qualche caso portano alla formazione di ascessi circoscritti e di adeniti purulente. Così pure la vicinanza dei centri nervosi superiori non sembra conferire al carbonchio del capo particolari caratteri, onde i sintomi generali a carico del sistema nervoso (ottundimento del sensorio, cefalea, delirii, convulsioni, ecc.), che si possono osservare per qualsiasi sede della pustola o dell'edema maligno, sono piuttosto legati alla gravità dell'infezione, all'altezza della febbre, a particolari condizioni dell'infermo.

Nel carbonchio umano si osservano non di rado deficit motorii transitori a carico dei muscoli della regione colpita. Tali deficit, verosimilmente legati ad alterazioni subite più che dai nervi periferici, dai muscoli, si verificano per lo più nel territorio del facciale inferiore in casi di carbonchio del volto.

Vere complicanze a carico del sistema nervoso, come meningiti, meningoencefaliti, meningo-mieliti sono affatto eccezionali e nella letteratura si trovano descritte in qualche caso di setticemia carbonchiosa ad esito letale. Ancor più eccezionali sembrano le lesioni a carico dei nervi ottici, tanto che non se ne fa menzione nei trattati, nè ci risulta che esse siano mai state osservate nelle nostre Cliniche.

Ci sembra pertanto di notevole interesse riferire su due casi venuti alla nostra osservazione in quest'ultimo biennio, i quali offrono anche l'occasione di porre alcune questioni patogenetiche.

Caso I. — M. Gabriele, di anni 32, pastore nell'Agro Romano. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e morbosa remota. Quattro giorni or sono ha notato modica tumefazione e arrossamento della palpebra inferiore sinistra. Nei giorni seguenti ha avvertito febbre, che però non è stata misurata, mentre la tumefazione si è estesa alla guancia sin. ed alle labbra, indolente. Un sanitario consiglia il ricovero in Ospedale, e l'infermo entra all'Isolamento del Policlinico Umberto I il 14-X-1931.

Condizioni all'ingresso: Stato generale discreto, costituzione robusta, apparato scheletrico regolare, nutrizione buona, sensorio perfettamente integro, decubito indifferente. Temperatura 38°. Polso 96, ritmico, a media pressione. Lingua umida, detersa. Fauci nulla di anormale. La faccia si presenta assai deformata per edema imponente, esteso a tutta la metà sinistra e in parte alla destra, invadente anche la regione fronto-temporale sin. L'edema è duro, indolente. L'occhio sin. è chiuso: le palpebre, che non si riesce a dischiudere perchè fortemente edematose, sono ricoperte da numerose flittene. La metà esterna della palpebra inferiore sin. presenta una zona necrotica di colore grigio nerastro, della grandezza di una moneta da 5 cent., circondata da alone rossovioIaceo. La cute del volto presenta anch'essa un colorito rosso vinoso che sfuma verso il collo ed il cuoio capelluto. L'esame obbiettivo dei diversi organi ed apparati non offre nulla di rimarchevole. Esame delle urine negativo. Dalla scarsa sierosità che si

(1) Ruggeri G. Policlinico, Sez. Med., 1-VI-1931.

estrae con la puntura delle vescicole e dell'edema sottostante si coltivano tipici *bacilli* del *carbonchio* e *cocchi*. Si prescrive come terapia l'applicazione di impacchi caldi di soluzione fisiologica da rinnovarsi ogni tre ore.

Nei primi 3 giorni di degenza la malattia raggiunge l'acme con febbre elevata (39°,5-40°) del tipo continuo-remittente. La lesione cutanea progredisce ulteriormente: ambedue le palpebre sono coinvolte nella necrosi e l'edema duro si estende quasi a tutto il capo e alla parte superiore del collo.

Al 3° giorno (7° di malattia) l'infermo accusa disfagia, per cui è possibile solo alimentazione liquida, modica disfonia e difficoltà respiratoria. Al mattino del 4° giorno l'infermo è colto improvvisamente da scosse epilettiformi, di breve durata, seguite da collasso, da cui si rimette dopo circa due ore. Durante la visita del mattino l'infermo è perfettamente cosciente, risponde alle domande, dichiara di sentirsi meglio e di soffrire meno per la disfagia; solo lamenta dolore a tutta la guancia sinistra. Il polso è piuttosto raro (60) ritmico, valido.

Si ripete l'esame delle urine, con esito negativo, e si pratica un'*emocultura* in brodo, che rimane sterile.

Il giorno seguente le condizioni generali sono nettamente migliorate. La disfagia è cessata, il respiro è normale, il polso ritmico, ma raro (50). La temperatura è caduta a 37°. Le palpebre dell'occhio sin. sono occupate da due escare nere che ne modellano esattamente il contorno. La rima palpebrale è chiusa e come saldata da secrezione mucopurulenta. La cute della metà sinistra del volto è sempre edematosa, di colorito violaceo, un po' dolente. La motilità nel territorio del facciale sinistro è completamente abolita.

Nei giorni seguenti nessun fatto nuovo viene a turbare la regolare evoluzione del processo locale.

Al 18° giorno si osserva che l'escara palpebrale è nettamente demarcata. Al 22° l'escara della palpebra superiore è quasi del tutto caduta, mentre inizia il distacco dell'escara inferiore. Si riesce ad aprire passivamente per qualche millimetro la rima palpebrale, che è parzialmente occlusa dall'essudato, ma l'infermo dichiara di non vedere affatto la luce.

Al 27° giorno compare improvvisamente febbre a 38°,2, che perdura continuo-remittente nei giorni seguenti. Dopo quattro giorni il reperto toracico, che si era mantenuto sempre negativo, permette di diagnosticare un piccolo focolaio di bronco-polmonite alla base sinistra, che viene confermato dall'ulteriore decorso e dall'esame radiologico. La febbre cade per lisi e scompare del tutto dopo 12 giorni.

Esame oculare (40° giorno di malattia).

O. S. In corrispondenza della regione orbitale e precisamente nella parte esterna si nota un tessuto cicatriziale che interessa la cute per circa un centimetro e mezzo oltre il cantus minor; tale tessuto si estende anche alla palpebra superiore determinando un evidente ectropion cicatriziale; in tal modo il margine palpebrale superiore si trova rivolto direttamente in avanti, mentre la congiuntiva tarsale superiore, ipertrofica, iperemica, è visibile dall'esterno e forma un cordone il quale si estende per tutta la lunghezza della rima palpebrale.

Identico processo cicatriziale della cute è esteso anche alla palpebra inferiore. Anche essa si presenta in forte ectropion, con margine palpebrale rivolto verso l'esterno, con la congiuntiva tarsale inferiore ipertrofica ed iperemica, di modo che a palpebre chiuse, invece che essere i margini palpebrali a contatto fra loro, lo sono le congiuntive tarsali ipertrofiche che a contatto fra loro determinano la chiusura completa della rima palpebrale.

Per tali ragioni le palpebre non possono compiere movimento alcuno, e si può avere una lieve apertura della rima palpebrale solamente quando il paziente volge lo sguardo in alto. Divaricando le palpebre si osservano le congiuntive tarsali e dei fornici iperemiche, ipertrofiche, specialmente in corrispondenza del loro margine palpebrale. La *congiuntiva bulbare* è iperemica. Il bulbo oculare però può compiere i movimenti di escursione in tutte le posizioni fisiologiche perchè i muscoli oculari estrinseci non presentano lesione alcuna. *La cornea* è trasparente in tutta la sua estensione. Esiste però una evidente diminuzione della sua sensibilità sia nella parte centrale che periferica, rispetto alla cornea dell'O. D. sana.

Camera anteriore: normale per ampiezza e profondità. *Iride*: normale per disegno e colorito. *Pupilla*: reagente solamente allo stimolo luminoso consensuale, ma non a quello diretto, e allorquando al paziente si fa chiudere l'O. D. si ha midriasi. *Cristallino*: trasparente. Nulla nel *vitreo*. *Fondo oculare*: nulla si osserva alla periferia del

fondo dell'occhio, nè alla regione maculare. Le lesioni più importanti hanno luogo in corrispondenza della papilla del nervo ottico. Il disco ottico è di colorito bianco, alquanto più accentuato nella parte centrale, ove si può distinguere qualche punticino della lamina cribrosa. La periferia della papilla non presenta i suoi margini netti e regolari, ma sfumati, con delle piccole chiazze di pigmento. Il calibro dei vasi retinici è alquanto inferiore al normale. La *pressione endoculare* al tonometro di Schiötz = 18. *Visus*: lievissima percezione della luce intensa; non percezione dei colori. *Rifrazione*: emmetropica.

O. D. *Annessi oculari, palpebre*: normali. *Congiuntive*: iperemia delle congiuntive tarsali e dei fornici. *Equilibrio muscolare*: normale. *Cornea*: sensibilità normale. All'osservazione col microscopio corneale e lampada a fessura, facendo cadere a fuoco sulla cornea un prisma di luce, si nota nel quadrante supero-esterno, regione parapupillare, una piccola opacità la quale interessa la membrana di Bowmann. Non si riscontrano altre alterazioni nel restante tessuo corneale. *Camera anteriore ed acqueo*: normali. *Iride*: normale. *Papilla*: reagente bene allo stimolo luminoso diretto, e poco allo stimolo luminoso consensuale. Bene reagente all'accomodazione. *Fondo*: normale. *Visus*: 10/10. *Rifrazione*: emmetropica. *Tensione endoculare* allo Schiötz = 18. *Esame del senso cromatico*: esiste nel paziente una notevole discromatopsia. (Questo esame è stato praticato con le lane di Holmgren e col procedimento descritto da Ovio).



FIG. 1.

a) Si prende una lana verde-chiaro (lana campione) e s'invita il paziente a mettere a lato al campione tutte le altre lane che gli sembrano simili. La scelta non è giusta poichè egli sceglie anche le lane di colore marrone chiaro.

b) Si mostrano al paziente quattro lane verdi, di gradazione diversa dal campione di prima, si mescola con altre cinque lane (lane di scambio) delle seguenti tinte: grigio, grigio-giallastro, giallo-verdastro, giallo, giallo-aranciato. Si fanno scegliere e porre accanto alla lana campione le altre lane verdi. Il paziente sceglie con titubanza, con incertezza, e sglie anche lane di altro colore.

c) Si prende come campione una lana porpora (rosso-violetto) e si fanno scegliere al paziente le lane che appaiono simili. Sceglie le lane di colore verde-oliva e di colore grigio. Esiste quindi una cecità per il verde.

d) Si fa la controprova con una campione rosso. Il paziente sceglie come colori simili le matassine di colore verde chiaro e marrone chiaro. Esiste quindi cecità per il verde.

Esame del campo visivo: è normale per il bianco. L'esame per gli altri colori riesce indeciso, e benchè praticato varie volte non è possibile venire a delle conclusioni esatte, a causa della discromatopsia esistente nel paziente.

Un esame generale del *sistema nervoso*, oltre alle descritte alterazioni a carico dei nervi di senso specifico e sensitivi dell'occhio, mette in evidenza una asimmetria facciale, che diviene ancor più manifesta nell'esecuzione dei movimenti mimici per paresi del facciale sinistro, più accentuata nel territorio del ramo superiore. L'esame della sensibilità rivela una netta ipoestesia dolorifica, termica e tattile, che occupa tutta la regione frontale sinistra fino alla linea mediana, estendendosi posteriormente fino alla perpendicolare abbassata sul trago e inferiormente fino al margine orbitale inferiore. L'ipoestesia massima si riscontra al centro della regione così delimitata.

Nulla di particolare si osserva a carico degli altri nervi cranici. Così pure non esiste alcuna alterazione nel territorio dei nervi spinali, sia motori che sensitivi. I riflessi profondi e quelli superficiali sono normali. Romberg assente. Deambulazione normale.

Nessun disturbo del linguaggio nè della psiche.

Una *puntura lombare* (praticata tra IV e V a L, infermo seduto) dà esito a liquor limpido, che fuoriesce quasi a zampillo, con la pressione (Claude) iniziale di 70 cm. d'acqua, pressione che discende a 40 dopo estrazione di 15 cc. di liquor e termina a 30 dopo l'estrazione complessiva di 25 cc.

Nel liquor non si osserva formazione di reticolo. L'esame citologico dà reperto normale. Albumina 0,20 ‰. Glucosio, cloruri normali. Reazioni di Nonne, Pandy, Weichbrodt negative. Reaz. Wassermann negativa. Reazione del mastice (Goebel) curva normale. R. Meinicke normale. R. Takata-Ara normale.

La cultura del liquor è sterile.

L'infermo lascia la Clinica il 14 dicembre 1931.

Riveduto il 19-1-1932, egli si presenta in ottime condizioni generali e afferma di sentirsi bene e di non avvertire cefalea. Localmente il processo di cicatrizzazione della palpebra non è ancora completo, ed il tessuto di granulazione appare torpido.

Le condizioni dell'apparato visivo sono rimaste stazionarie. Si pratica una 2ª *puntura lombare* (infermo seduto) che dà esito a liquor limpido, a zampillo, con pressione iniziale di 45 cm. che discende a 32 dopo estratti 6 cc., e termina a 28 (totale 12 cc. di liquor).

Riveduto l'infermo a distanza di 6 mesi (il 7-VI-1932, v. fotografia) si osserva una evidente asimmetria facciale per diminuzione dei rilievi delle parti molli della metà sinistra. La cute della regione perioculare e zigomatica di questo lato è notevolmente distrofica, presentandosi sottile, lucente, spigmentata, con teleangectasie e perdita di una gran parte dei peli. Le rughe della fronte e il solco naso-genieno sono a sinistra poco evidenti. Persiste paralisi dei muscoli innervati dalla branca facciale superiore, lieve paresi di quelli innervati dall'inferiore. Ipoestesia della cute per tutte le sensibilità nel territorio della I e II branca del trigemino. Riflesso corneale e congiuntivale deboli.

Esame elettrodiagnostico dei muscoli innervati del facciale sinistro: il muscolo frontale reagisce poco alla corrente faradica e a quella galvanica. La contrazione con questa forma di elettricità è abbastanza pronta e la formula non è invertita. L'orbicolare delle palpebre non reagisce nè alla corrente galvanica nè alla faradica. I muscoli zigomatici reagiscono poco sia alla faradica che alla galvanica. Normali tutti gli altri muscoli innervati dalla branca inferiore del facciale.

Per quanto riguarda la *lesione oculare* persistono le alterazioni precedentemente descritte delle palpebre e del bulbo oculare.

Caso II. — Q. Assunta, di anni 46, donna di casa. Proviene da un paese della provincia di Terni, dove risiede in campagna. Si ricovera in Clinica il 27-XII-1932.

Nulla di notevole nell'anaminesi familiare e morbosa, all'infuori di una lesione traumatica riportata in tenera età, per cui l'inferma ha subìto una permanente perdita parziale del virus dell'occhio destro. La paziente dice di aver visto sempre bene con l'occhio sinistro.

La malattia attuale è iniziata ai primi di novembre con tumefazione e arrossamento delle palpebre di sinistra. Il gonfiore si estese rapidamente alla metà sinistra del volto, al cuoio capelluto, in parte anche al collo e alla metà destra del volto e l'inferma asserisce che *esso era indolente* anche durante la palpazione e la medicatura (impacco). La febbre, modica all'inizio, raggiunse i 39°-39°,5 si mantenne alta per 4-5 giorni cadendo per lisi.

L'inferma dichiara di non aver avuto vomito, nè brivido, nè particolari disturbi. Non sa precisare i caratteri delle lesione iniziale sulla palpebra dell'occhio sinistro.

Dopo circa 15 giorni dall'inizio della malattia improvvisamente insorse di nuovo febbre alta e comparve una chiazza di arrossamento, che partita dalla palpebra di sin., si estese rapidamente a tutto il volto.

L'inferma che non ricorda se avesse riaperto la palpebra prima di questa epoca (fine novembre) fu inviata all'Ospedale di Civita Castellana, dove fu diagnosticata eresipela, originata da una lesione di continuo della palpebra superiore.

Fu subito visitata da uno specialista che riscontrò amaurosi dell'occhio sin. ed ectropion cicatriziale della palpebra superiore. L'inferma rimase tre settimane all'ospedale, dove fu curata per l'eresipela, e ne uscì guarita.

Due giorni prima dell'ingresso in Clinica ricomparve febbre alta con brivido, arrossamento, gonfiore e dolore urente del volto.

Condizioni all'ingresso: Stato generale non grave, sensorio integro, nonostante la

temperatura elevata (40°,2), nutrizione mediocre. Polso 98, ritmico, valido. Nulla di particolare all'esame dei diversi organi e apparati interni.

All'esame del capo si osserva una chiazza di eresipela, di color rosso vivo, a margini poco netti, abbastanza dolenti alla pressione, chiazza che occupa quasi simmetricamente le due metà del volto. Modico edema della palpebra OS di cui la superiore è in ectropion e presenta sulla superficie cutanea una perdita di sostanza di forma allungata in senso trasversale a margini netti nella metà esterna, irregolari nella metà interna, a superficie granulante.

Esame oculare: O. D., annessi oculari normali. Nella parte esterna della cornea, a 2 mm. dal limbo sclero-corneale si nota un leucoma aderente. Camera anteriore ridotta in profondità, specialmente nella metà esterna. Iride di colorito normale. Pupilla irregolare ed a forma ovale con asse maggiore orizzontale; reagente allo stimolo luminoso diretto e consensuale, ed all'accomodazione. Cristallino normale. Fondo dell'occhio normale. Visus, 4/10, non migliora con lenti. Tensione endoculare al tonometro di Schiötz, normale.

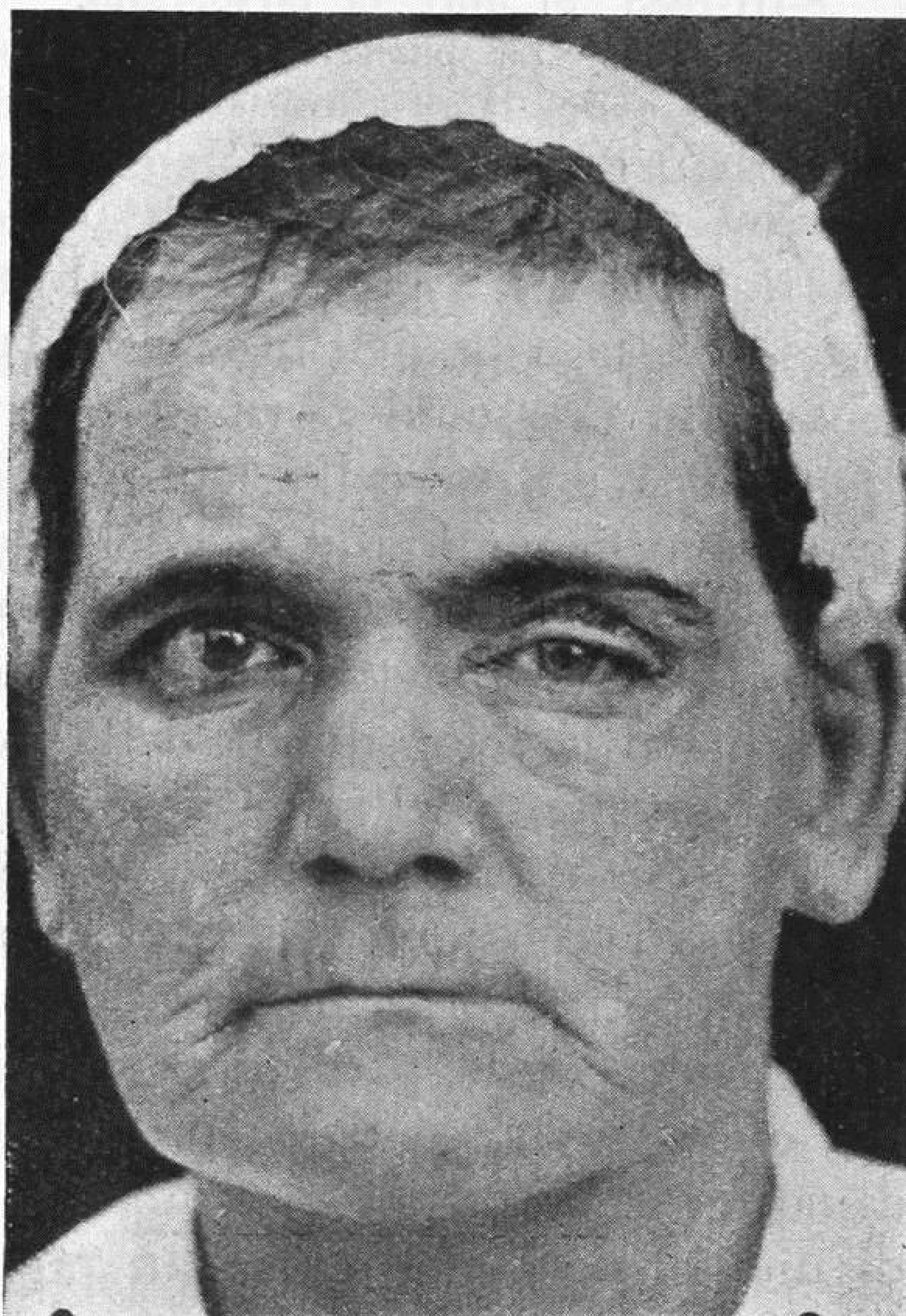


Fig. 2.

O. S. In corrispondenza della palpebra superiore si nota un'ampia zona in parte granuleggiante, in parte cicatrizzata, più estesa nella parte centrale e che va man mano riducendosi verso l'esterno e verso l'interno. Viene così a formarsi un ectropion della palpebra superiore abbastanza pronunziato di modo che le ciglia vengono a toccare la parte inferiore del sopracciglio.

Invitando la paziente a chiudere l'occhio essa riesce a compiere ciò solo in parte, perchè la palpebra superiore è immobile. Solamente la palpebra inferiore compie normalmente i suoi movimenti, mentre il bulbo viene rovesciato in alto. Rimane così un lieve lagoftalmo. La congiuntiva tarsale superiore è ipertrofica ed iperemica specialmente nella porzione rimasta scoperta. Lieve chemosi della congiuntiva bulbare. Cornea trasparente, normale e con sensibilità uguale a quella dell'O. D. Camera anteriore normale per ampiezza e profondità. Iride normale. Pupilla bene reagente allo stimolo luminoso diretto e consensuale ed all'accomodazione. Cristallino trasparente. Fondo dell'occhio. Nulla di notevole di osserva alla periferia e dalla regione maculare. Le lesioni più evidenti sono in corrispondenza della papilla la quale presenta l'aspetto caratteristico di una atrofia secondaria con vasi arteriosi piuttosto sottili. Visus: percezione di luce, abolizione del seno cromatico. Campo visivo: non è possibile determinarlo per il visus ridotto della paziente. Tensione endo-oculare al tonometro di Schiötz, normale.

Decorso clinico. Il 2° giorno dall'ingresso (IV di malattia) la febbre cade spontaneamente per lisi, pur mantenendosi pressochè invariate le condizioni locali. In 6ª e 7ª giornata si osservano delle piccole elevazioni febbrili in corrispondenza di riaccensioni dell'eresipela nella metà destra del volto, con cospicuo edema della regione palpebrale dello stesso lato. Le condizioni generali si mantengono soddisfacenti.

In 22ª giornata di malattia insorge una nuova recidiva dell'eresipela che si estende anche all'orecchio sinistro, con febbre alta ed aggravamento delle condizioni generali. Dopo 5 giorni la febbre cade e si esaurisce l'eresipela. La terapia durante la degenza nel Reparto d'Isolamento fu limitata ad impacchi di soluzione fisiologica ed iniezioni cardiotoniche. Non presentandosi in seguito altre manifestazioni, l'inferma viene trasferita il 30 gennaio 1933 nella R. Clinica Oculistica.

Il 6-II-1933 viene eseguito un esame completo del *sistema nervoso* che in assenza di ogni disturbo subbiettivo non rivela obbiettivamente nulla di anormale all'infuori di una lieve paresi nel territorio del facciale inferiore sinistro e ancora più lieve in quello del facciale superiore. Le varie specie di sensibilità si dimostrano completamente integre. Una *puntura lombare* praticata fra III e IV L (inferma seduta) dà esito a liquor lim-

pido, che fuoriesce a gocce molto ravvicinate, con la pressione iniziale al Claude di 45 cm. d'acqua.

Dopo estratti 15 cc. di liquor la pressione discende a 23 cm. L'esame del liquor dà i seguenti risultati: albumina 0,20 ‰, glucosio 0,87, cloruri 6,8. L'esame citologico del sedimento dimostra rari globuli bianchi e rarissime emazie. Reazioni per le globuline: Nonne negativa, Pandy +, Boveri + debole. Reazione del *mastice* (Emanuel-Goebel): curva normale. *R. Vassermann* negativa.

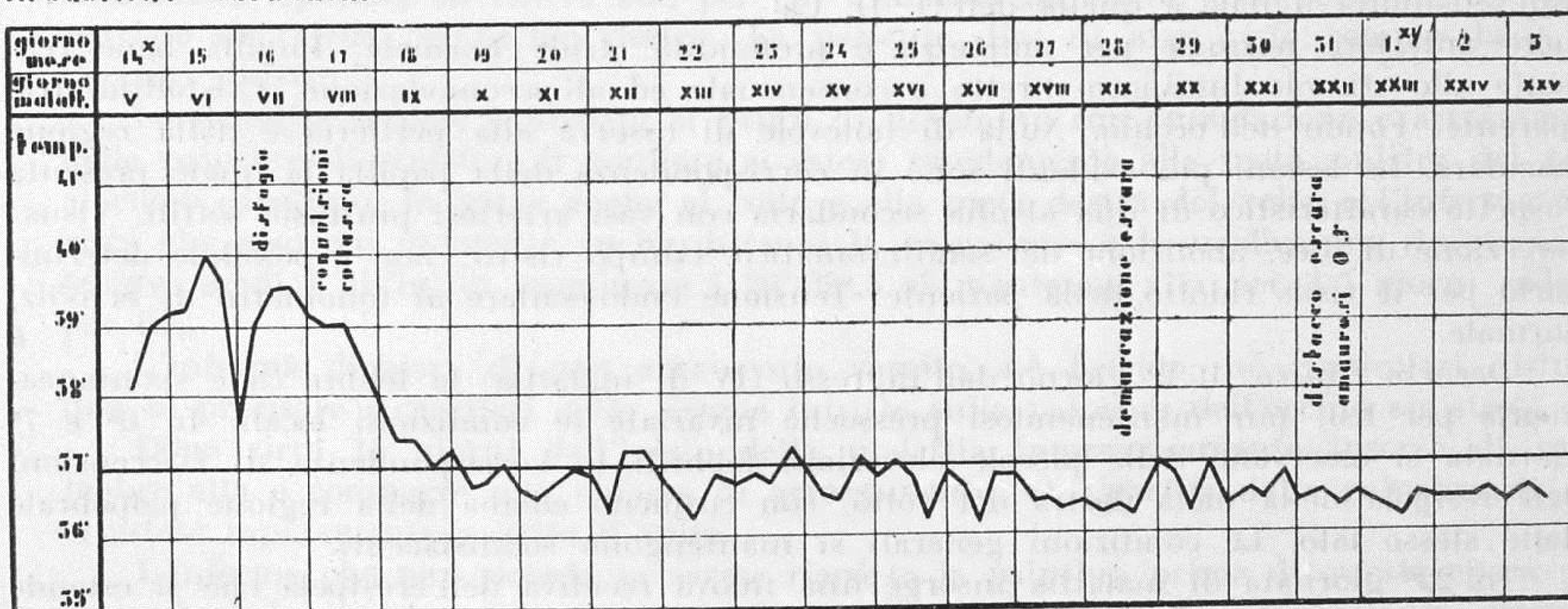
20-II-1933. Si pratica intervento operativo onde correggere l'ectropion ed il lagoftalmo. (Tarsorrafia totale e plastica della palpebra superiore con lembo peduncolato preso dalla regione temporo-frontale). Decorso post-operatorio, normale.

8-III-1933. Si apre la tarsorrafia.

12-III-1933. La paziente viene dimessa dalla Clinica con correzione completa dell'ectropion e del lagoftalmo.

Nel caso I si trattava di un carbonchio palpebrale dell'OS, con manifestazioni locali e generali piuttosto gravi, sì da destare qualche preoccupazione per la vita dell'infermo. Tuttavia, senza nessuna terapia speciale, il decorso fu pressochè normale e in IX giornata di malattia si osservò una caduta quasi critica della febbre con contemporaneo miglioramento sia delle condizioni generali, sia di quelle locali. L'edema che era stato veramente imponente, non progredì ulteriormente, la disfagia scomparve, l'escara palpebrale si mostrò nettamente delimitata. L'infermo entrò così nella 2ª fase della malattia, cioè quella della evoluzione del processo locale verso la guarigione mediante eliminazione dell'escara e successiva cicatrizzazione.

Ma due giorni prima della crisi era avvenuto un fatto nuovo. Preceduta da una riaccensione febbrile, all'alba della VIII giornata di malattia, l'infermo, che il giorno innanzi, pur essendo depresso, non aveva presentato disturbi nervosi degni di nota, fu colto improvvisamente da scosse epilettiformi, cui seguì un collasso prolungatosi per circa un'ora. All'esame obbiettivo durante la visita del mattino non si osservò nulla di particolare all'infuori di un polso piuttosto raro in rapporto alla temperatura febbrile. Il sensorio era perfettamente integro.



L'emocultura in brodo, praticata il mattino stesso, rimase sterile. Da quel momento, non furono osservate altre manifestazioni nervose e la malattia seguì un decorso regolare.

L'edema del volto, pur essendo in progressiva diminuzione, si mantenne per parecchi giorni notevolmente duro. La metà sin. del volto presentò sempre accentuata paresi muscolare, ipoestesia cutanea fino all'anestesia totale in alcune zone. La pressione, a differenza dei primi giorni di malattia, suscitava dolore e qualche volta l'infermo si lamentava di dolore spontaneo alla

guancia, diverso da quel senso di tensione che di solito si avverte nel periodo dell'edema.

In 22ª giornata di malattia fu possibile per la prima volta di divaricare le palpebre ed allora si constatò che esisteva amaurosi dell'occhio sinistro, confermata qualche giorno dopo dall'esame del fundus, che mise in evidenza un'atrofia secondaria del nervo ottico.

All'infuori di una complicanza broncopolmonare insorta durante la convalescenza e di cui l'infermo guarì rapidamente, nessun fatto nuovo si verificò durante la degenza in Clinica. Dato l'insolito reperto oculare, fu particolarmente esaminato il sistema nervoso, che dimostrò non solo una notevole paresi nel territorio del facciale sinistro, associata ad una netta ipoestesia per tutte le specie di sensibilità nel territorio della I branca del trigemino, ma anche la coesistenza di una ipertensione cranica. Disturbi subbiettivi mancavano del tutto. Essendo risultate negative tutte le ricerche sul liquor, si dovette concludere per una forma di ipertensione pura a tipo meningite sierosa. Circa due mesi dopo la pressione endorachidea dette valori poco più alti della norma.

A 6 mesi di distanza persistevano i deficit a carico del VII e del V di sinistra, ma con notevole miglioramento della paresi del facciale inferiore. L'esame elettrodiagnostico mise in evidenza ineccitabilità per alcuni muscoli e ipoeccitabilità per altri. Nessun miglioramento nei riguardi del nervo ottico S, persistendo invariato il reperto di atrofia con amaurosi.

Se dobbiamo ora interpretare le lesioni osservate nel nostro infermo, fino ad un certo punto ci soccorre l'esperienza clinica del carbonchio. Abbiamo già detto che deficit nel territorio del facciale non sono rari in casi di carbonchio cutaneo del volto. Ma essi sono generalmente lievi e transitori. Poichè tali deficit scompaiono di solito contemporaneamente al regredire dell'edema, bisogna pensare che ad esso siano direttamente legati. L'edema dei muscoli della regione colpita e in parte anche la compressione esercitata dall'edema stesso sulle ramificazioni terminali dei tronchi nervosi possono essere sufficienti a spiegare i deficit motorii passeggeri e anche quelli sensitivi. Ma per la patogenesi di deficit insolitamente gravi e permanenti come nel nostro caso, bisogna invocare altri fattori, poichè non si comprenderebbe come l'edema, che tante volte noi stessi in altri casi abbiamo osservato veramente imponente, non porti con maggiore frequenza a lesioni nervose gravi.

Per il bacillo del carbonchio non si conoscono determinate esotossine e i filtrati delle culture hanno azione tossica lieve, incostante, niente affatto specifica (tossine ad azione emolitica, tossine coagulanti, tossine edemigene). Pur non potendosi escludere endotossine, alle quali forse è da imputare l'azione patogena del bacillo carbonchioso (Pontano), si ammette generalmente che questa sia legata al bacillo stesso, capace di provocare un caratteristico processo infiammatorio e di condurre in alcuni casi a morte l'uomo per invasione del circolo sanguigno e degli organi interni.

L'anatomia patologica del carbonchio cutaneo dimostra che le alterazioni risiedono prevalentemente nella pelle e nel sottocutaneo, dove si trova essudato fibrinoso, che nel punto di inoculazione, solleva gli strati epidermici superficiali fino alla formazione di vescicole. Si trovano emorragie dei piccoli vasi che contribuiscono alla colorazione nera dell'escara centrale formatasi per la necrosi del derma.

È sopratutto nello strato papillare della zona periferica dell'escara che

si rinvengono i bacilli, i quali si diffondono nel tessuto edematoso circostante e per via linfatica raggiungono le ghiandole viciniori. In casi di edema maligno si ha la massima diffusione dei bacilli del carbonchio nei tessuti infiltrati. Le alterazioni non risiedono però esclusivamente nella pelle e nel sottocutaneo, ma possono estendersi anche al connettivo interstiziale della muscolatura striata con essudazione fibrinosa ed infiltrazione leucocitaria (Sobernheim).

È logico pensare che anche i tronchi nervosi, almeno i più superficiali e le loro sottili ramificazioni, siano sottoposti non solo alla compressione esercitata dall'edema circostante, ma anche ad una vera e propria infiltrazione dell'essudato e forse anche dei bacilli carbonchiosi nel connettivo circostante e interfascicolare del nervo. Onde i tronchi nervosi verrebbero ad essere lesi direttamente dal processo infiammatorio carbonchioso. Si potrebbe quindi pensare ad una specie di neurite carbonchiosa. Non si tratterebbe qui di una forma parenchimatosa, secondo i concetti anatomo-patologici che abbiamo delle neuriti, come si verifica tipicamente per intossicazioni chimiche o batteriche (esotossina tetanica, difterica, ecc.), ma di una vera neurite interstiziale, prodotta dalla presenza di microrganismi, cioè di fatti infiammatori, cui possono associarsi alterazioni degenerative dei nervi. La maggior gravità della lesione nervosa nella zona sottostante e circostante alla necrosi carbonchiosa, la natura particolare del processo infiammatorio che è specialmente superficiale, parlano per una forma di neurite ascendente, propagatasi per continuità e iniziata a livello delle terminazioni nervose, dove il perinervio è più sottile. L'esame elettrodiagnostico confermerebbe tale modo di vedere rivelando nel nostro malato alterazioni quantitative e qualitative nel territorio del ramo temporo-facciale del VII, che vanno da una reazione degenerativa totale (orbicolare), a una reazione degenerativa parziale (frontale, zigomatici), mentre i muscoli innervati dalla branca inferiore rispondono normalmente allo stimolo elettrico. Però nella interpretazione della risposta allo stimolo elettrico è da tener conto delle profonde alterazioni subite da alcuni muscoli, come l'orbicolare, che può considerarsi in parte distrutto.

Anche i disturbi della sensibilità osservati quasi esclusivamente nel territorio della I branca del trigemino, per breve tratto in quello della II branca, stanno in favore di un processo neuritico locale, che ha colpito sopratutto i rami terminali sensitivi, ad eccezione di quelli corneali, quasi del tutto risparmiati. Certamente il fattore edema ha la sua importanza e poichè sappiamo quanto sono sensibili i nervi ai danni della compressione prolungata per un certo tempo, c'è da pensare che, almeno per quei casi in cui si osservano piccoli deficit transitori, questi siano da mettere in rapporto più con il fattore meccanico che con un processo neuritico, benchè questo non possa del tutto escludersi. Ma nel nostro malato le lesioni furono ben gravi. Meno gravi per quanto riguarda il trigemino e il facciale, gravissime, irreparabili per quanto riguarda il nervo ottico.

In favore della neurite parlerebbe anche il dolore che nel nostro infermo fu più accentuato del solito e un po' tardivo, in contrasto con uno dei caratteri peculiari dell'edema carbonchioso che è proprio la mancanza del dolore, che lo fa distinguere dall'edema delle flogosi comuni. Inoltre dopo 8 mesi dall'inizio della malattia erano ancora manifesti i segni delle lesioni nervose, sotto forma di ipotrofia muscolare e accentuata paresi nel territorio del facciale superiore, con ineccitabilità sia alla corrente galvanica che faradica, e di ipoestesia nella regione innervata della I branca del trige-

mino. Inoltre si notava assottigliamento, depigmentazione e lucentezza della cute, perdita dei peli e fine reticolo venoso a tipo teleangectasico, segni evidenti di un disturbo trofico.

Nella letteratura del carbonchio umano mancano quasi del tutto le osservazioni sulle lesioni dei nervi periferici, all'infuori delle già menzionate paresi nel territorio del facciale che, come abbiamo detto, sono considerate più come lesioni muscolari che nervose. Onorato descrisse un caso, in cui si manifestarono fenomeni paralitici transitori a carico degli arti inferiori, per la cui patogenesi l'A. ammise la natura tossica dei fenomeni nervosi, analogamente a quanto si verifica per l'infezione difterica. Nel carbonchio sperimentale Sclavo descrisse trent'anni or sono paralisi motorie e sensitive degli arti inferiori, osservate più d'una volta in conigli che erano stati infettati con carbonchio e trattati generosamente col siero specifico. Qualche animale sopravvisse e le paralisi scomparvero, ma la maggioranza morì per sepsi carbonchiosa. L'A. ammise una lesione tossica localizzata al midollo spinale, dovuta a un veleno paragonabile al tossone difterico. La rarità del reperto sarebbe, secondo l'A., da attribuire al fatto che gli animali da esperimento soccombono troppo rapidamente all'infezione carbonchiosa; mentre le manifestazioni nervose comparirebbero in quelli più a lungo sopravvissuti per opera del siero anticarbonchioso, il quale però avrebbe scarso potere antitossico.

Ma l'ipotetico tossone carbonchioso è ancora da dimostrare sperimentalmente e le osservazioni, che abbiamo ora riferito, non sono certo confermate dalla esperienza clinica del carbonchio.

Ritornando ora al nostro caso, consideriamo la lesione più importante, quella del nervo ottico, dell'occhio sin. Si nota che esiste un processo patologico esclusivamente del nervo ottico, che si rivela coll'esame oftalmoscopico della papilla, mentre il restante del fondo dell'occhio, la retina in special modo, non presenta lesioni degne di nota; e neppure si osservano delle emorragie recenti od antiche della retina.

Esiste esclusivamente una *atrofia secondaria del nervo ottico* che secondo noi, deve la sua origine, come diremo meglio in seguito, ad un processo anatomo-patologico identico a quello che ha colpito gli altri nervi della faccia.

Non sono frequenti nella letteratura le lesioni del bulbo oculare prodotte da carbonchio delle palpebre o delle regioni vicine. Queste possono interessare gli annessi oculari, oppure il bulbo in toto.

Sono stati descritti vari casi di flebiti oftalmiche, che hanno dato luogo ad infezione del cellulare di un'orbita (Urdy, Lancial) o di entrambe le orbite, come nel caso di Boucher, nel quale si ebbe un flemmone suppurato. Sono stati descritti anche casi di panotalmite (Blatt, Verderame, Droste). Ma in questi casi si trattava verosimilmente di infezioni da piogeni associati.

Raramente l'infezione carbonchiosa può avere inizio da soluzioni di continuo del bulbo oculare, come nel caso di Clark, il quale osservò in seguito a ferita dell'occhio da una scheggia di pietra, infezione carbonchiosa, e nell'occhio enucleato furono riscontrati dei bacilli di carbonchio.

Interessante è il caso, descritto da Manolescu che più si avvicina al nostro, riguardante una donna di 38 a. affetta da pustola carbonchiosa alla palpebra superiore destra con forte edema della faccia, del collo e della parte superiore del tronco. Dopo 5 giorni l'edema diminuì e si osservò una completa amaurosi in 0.0, con esoftalmo, chemosi, edema ed emorragie reti-

niche. Dopo 6 settimane le arterie retiniche erano sottili, ed in parte trasformate in cordoni bianchi. Papille atrofiche.

L'A. ammise come causa dell'atrofia del nervo ottico la teoria meccanica, dell'interruzione della circolazione dei vasi del nervo ottico, consecutiva al rigonfiamento del contenuto dell'orbita. L'edema palpebrale si era cioè propagato al tessuto retrobulbare, determinando una compressione del nervo ottico.

Ma contro l'ipotesi di una simile lesione di compressione estrinseca del nervo ottico possono valere gli stessi argomenti da noi invocati per la lesione dei nervi del volto.

Infatti, poichè l'edema di alto grado è la regola nel carbonchio palpebrale, non si spiegherebbe perchè non debba verificarsi con maggiore frequenza l'atrofia dell'ottico se questa fosse legata soltanto ad un fattore meccanico. Ci sembra più giusto ammettere che anche per la lesione del nervo ottico si tratti di una diffusione del processo infiammatorio carbonchioso al cellulare dell'orbita e al connettivo interfascicolare del nervo ottico con produzioni degli stessi essudati, emorragie, lesioni vasali, che si osservano negli altri territori colpiti. Onde si avrebbe compressione diretta del nervo, alterata nutrizione, fatti degenerativi, ecc. In seconda linea potrebbero anche invocarsi la compressione esercitata dall'edema orbito-palpebrale e forse anche, se non proprio le tossine, i prodotti tossici provenienti dalla disintegrazione dei tessuti e dalla distruzione dei corpi batterici.

Che nel nostro caso non possa essere stato sufficiente a provocare l'atrofia dell'ottico l'edema delle palpebre e dell'orbita fa anche pensare il fatto che non fu riscontrato un esoftalmo evidente, come di regola si produce ad ogni aumento di tensione endorbitale, e anche il fatto che l'edema del volto regredì in uno spazio di tempo non diverso da quanto si suole osservare in casi simili di carbonchio. L'ammettere una diffusione del processo infiammatorio al nervo ottico del tipo di quella considerata per i nervi del volto, non contrasta col fatto che il carbonchio solo eccezionalmente colpisce il bulbo oculare, poichè la propagazione dei bacilli carbonchiosi avviene per la via linfatica e per gli interstizi connettivali, e il processo infiammatorio può colpire il nervo rispettando l'occhio. L'esperienza clinica e le ricerche sperimentali confermano questa resistenza dei mezzi esterni del bulbo all'infezione carbonchiosa.

I risultati ottenuti, inoculando dei bacilli di carbonchio sulla cornea e sulla congiuntiva di conigli e di cani, furono vari, ma quasi tutti gli AA. sono d'accordo nell'ammettere una notevole resistenza del tessuto corneale all'infezione carbonchiosa. Infatti, oltre al decorso lento, si osservò sempre una localizzazione dei germi nel punto di inoculazione, ed una reazione della cornea perifericamente a questo focolaio (Eberth, Franck e Lubarsch, Liakowetzky). Non riscontrarono mai fenomeni generali con propagazione del processo alle altre regioni.

Frisch, oltre a cheratite, osservò anche un'irite con ipopion. Fenomeni più gravi osservò Straus il quale, oltre ad una cheratite batterica, osservò una generalizzazione del processo infettivo, per diffusione dalla cornea alla congiuntiva bulbare ed alla cute della faccia.

A quali lesioni centrali dobbiamo attribuire la sintomatologia nervosa improvvisa presentata dall'infermo quando le manifestazioni locali e gene-

rali della malattia avevano raggiunto l'acme? Le scosse epilettiformi, seguite da collasso, in assenza di ogni precedente neuropatico, farebbero pensare ad una lesione dei centri corticali. Crediamo di poter escludere senz'altro un fatto emorragico o comunque infiammatorio legato a diffusione dei bacilli carbonchiosi ai centri nervosi attraverso le numerose vie di comunicazione con l'interno del cranio.

Se ciò fosse avvenuto la malattia avrebbe avuto fatalmente esito letale per una di quelle meningo-encefaliti carbonchiose emorragiche, di cui si trovano menzionati una ventina di casi nella letteratura (1).

Anche se nel carbonchio umano la lesione dei centri nervosi è rara, non si deve però ritenere che essi offrano un terreno sfavorevole ai bacilli del carbonchio, che anzi essi costituirebbero, secondo alcuni AA., come Blanc e Caminopetros, Cernaianu e Suhatzeanu — per citare alcuni fra i più recenti sperimentatori — il tessuto più sensibile all'infezione carbonchiosa.

Ricordiamo anche che in passato, durante le prime ricerche di specifiche tossine carbonchiose, si parlò di veleni chimicamente simili alla neurina ed alla colina ad azione specialmente tossica per il sistema nervoso (Hoffa).

Nel nostro infermo, per le considerazioni suesposte, inoltre per l'assenza di sintomi di una determinata localizzazione cerebrale, per la fugacità dei fenomeni, per la mancanza di ulteriori disturbi, siamo indotti ad ammettere che si sia trattato essenzialmente di una ipertensione cranica. Che questa ci sia stata non è discutibile, perchè fu osservato polso raro dopo l'attacco convulsivo e, alcune settimane dopo, elevata pressione del liquor, che non era tornata del tutto alla norma a distanza di due mesi. Resta come fatto insolito per un'ipertensione cranica di notevole grado l'assenza di cefalea e di altri disturbi subbiettivi. L'interpretazione di questa ipertensione del liquor non è certo facile. Si potrebbe pensare che per riassorbimento dell'edema sopratutto attraverso le vie linfatiche, prodotti tossici in senso generico, siano penetrati negli spazi linfatici intracranici e abbiano determinato una ipersecrezione di liquor. La compartecipazione del cellulare dell'orbita al processo carbonchioso e la grave lesione del nervo ottico inducono a ritenere che le sostanze tossiche possano essersi propagate attraverso le comunicazioni dell'orbita con l'endocranio, forse seguendo le stesse guaine dei tronchi nervosi.

Potrebbe per l'ipertensione cranica ammettersi anche un'altra ipotesi, che non esclude la precedente, quella cioè del fattore meccanico, nel senso che la forte compressione esercitata dall'edema al collo (tale da produrre disfagia), potrebbe aver determinato una stasi nei grossi vasi venosi del collo e quindi anche una stasi intracranica. L'iperemia delle meningi ed eventualmente piccole infiltrazioni emorragiche in conseguenza della stasi potrebbero servire anche all'interpretazione dei fenomeni osservati.

***

Consideriamo ora brevemente il 2° caso, che venne alla nostra osservazione solo alcune settimane dopo l'inizio della malattia.

---

(1) Wagner, Basset-Smith, Gilmour e Campell, De Jong, Delater e Camels (cit. da Sampietro), John House, Ziemke, Fraenkel.

La diagnosi retrospettiva di carbonchio fu posta in base all'anamnesi che parlava di un'affezione palpebrale a carattere necrotico, circondata da edema indolente, accompagnata da febbre non molto elevata e caduta dopo alcuni giorni. Successivamente insorse un'eresipela per cui l'inferma, donna di campagna, fu ricoverata prima in un ospedale di provincia e poi nella nostra clinica per recidiva dell'eresipela. Ma già alla fine della prima malattia, si era prodotta una perdita di sostanza irregolare sulla palpebra superiore, come suole essere quella consecutiva a carbonchio, per il quale deponeva anche l'esito in ectropion cicatriziale. Ancor più avvalorava l'ipotesi di un carbonchio il quadro oculare del tutto simile a quello descritto, nel 1° caso, (atrofia secondaria del nervo ottico, senza lesioni del bulbo) e il fatto che l'amaurosi era stata constatata dall'inferma appena potè riaprire le palpebre, cioè prima ancora che si fosse manifestata la seconda malattia — questa fu indubbiamente un'eresipela — per la quale l'inferma chiese ricovero in Ospedale. Pertanto molteplici ragioni ci hanno indotto a ricollegare questo 2° caso con quello osservato nell'anno precedente e a considerarlo sullo stesso piano etiopatogenetico.

RIASSUNTO.

Gli AA. descrivono due casi di carbonchio cutaneo delle palpebre, di cui uno seguito per tutto il decorso della malattia, l'altro solo nella convalescenza, durante la quale si ebbe come complicazione un'eresipela.

L'interesse di tali casi è dato dall'esito eccezionale in atrofia secondaria del nervo ottico, con conseguente amaurosi, pur essendo rimasto integro il bulbo oculare. In uno dei due casi si ebbero anche fatti paralitici a carico del V e del VII paio, con lesioni in parte permanenti; inoltre nell'acme della malattia si ebbero anche manifestazioni convulsive e fu osservata una ipertensione cranica transitoria.

Sulla base dell'esperienza clinica e sui dati della letteratura sono da ritenere assai rare tali manifestazioni nervose, di cui gli AA. cercano di spiegare la patogenesi. Dopo aver ricordato quale è la natura del processo carbonchioso e quali alterazioni si possono osservare a carico del sistema nervoso centrale e periferico, sia nel carbonchio umano che nel carbonchio sperimentale, gli AA. concludono ammettendo, come la più plausibile, l'ipotesi di un processo neuritico interstiziale, legato all'infezione carbonchiosa stessa, che avrebbe colpito nel modo più grave il nervo ottico e, parzialmente, il trigemino e il facciale omolaterale nei loro rami terminali.

In secondo luogo è da tener conto dell'edema, che, esercitando una compressione sui tronchi nervosi, può aver contribuito in via meccanica a determinare fatti degenerativi. Per la patogenesi dell'ipertensione cranica gli AA. sono propensi ad ammettere una irritazione dell'ependima per penetrazione di sostanze tossiche negli spazi linfatici intracranici, e forse anche la stasi venosa prolungata a causa dell'edema esterno di alto grado.

Roma, luglio 1933, A. XI.

BIBLIOGRAFIA CONSULTATA.

1. ADELHEIM e KATKIN. *Experimentelle Beiträge zur Milzbrandinfektion*. Klin. Woch., n. 38, 1924.
2. BLANC G. e CAMINOPETROS J. *Quelques expériences sur l'infection charbonneuse*. C. R. Ac. Sciences, 26-IV-1926.
3. BLATT. *Klinik u. Pathologie der primären Lidanthrax*. Graefe's Arch. f. Ophth., CXI, p. 60, 1923.
4. BIRCH-HIRSCHFELD. *Krankheiten der Orbita*. Graefe-Saemisch. Handb. d. Aug., IX, p. 459, 1909.
5. BOUCHER. *Anthrax de la lèvre sup., phlébite faciale double, phlegmon suppuré des deux orbites, etc.* Rec. d'opht., p. 270, 1884.
6. CARONNA. *Ein Fall von malignem Oedem des unteren linken Lides*. Rev. méd., 1907.
7. CERNAIANU C. e SH. SUHATZEANU. *Sur la réceptivité des divers tissus pour le charbon expérimental*. Compt. Ren. Soc. Biol., XC, 27-II-1924.
8. CLARK. *Infection of the eye. Report of a case of anthrax of the eyeball*. Intern. Journal of Med., XLI, p. 436, 1928.
9. DE ROSA. *Carbonchio oculare e sieroterapia*. Arch. di Ott., XXX, p. 316, 1923.
10. DESMARRES. *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*. Ed. Enke, Erlangen, p. 93, 1852.
11. DORIA R. *Contributo allo studio sulla cutiinfezione carbonchiosa*. Ann. d'Ig., 1928.
12. DROSTE. *Entzündung u. Vereiterung des Augenlides beider Seiten in einem selten vorkommenden Grade u. Zerstörung des Augapfels*. Med. An. Heidelberg, I, p. 314, 1835
13. EBERTH. *Zur Kenntnis der kabteritischen Methoden*. Heidelberg, I., p. 314, 1835.
14. FRANCK. *Ueber den Untergang der Milzbrandbazillen im Tierkörper*. Zentr. f. Bakt., IV, p. 710, 1888.
15. FRAENKEL E. *Beitrag zur Lehre von den Erkrankungen des Centralnervensystems bei akuten Infektionskrankheiten*. Zeit. f. Hyg. u. Inf. Krankh., p. 315, 1899.
16. FRICKER. *Lid-Anthrax*. Woch. f. Ther. u. Hyg. d. Aug. ,XV, p. 58, 1911.
17. FRISCH. *Die Milzbrandbakterien u. ihre Vegetation in der lebenden Hornhaut*. Akad. d. Wissen., LXXIV, 3, p. 123.
18. FUCHS. *Lehrbuch der Augenheilkunde*. 15ª Ediz., p. 443, 1926.
19. GABRIÉRIDÈS. *Description d'un nouveau microbe dans un cas de pustule maligne*. Arch. d'opht., XX, p. 650, 1900.
20. GALLEMAERTS e LE FEVRE. *Un cas grave de pustule maligne des paupières, guéri par le traitement spécifique*. Ann. d'ocul., CLXII, p. 401, 1925.
21. GREEF. *Pustula maligna. Gangraena palpebr. bei Anthrax*. Atlas, fig. 5, 1909.
22. GROENOUW. *Allgemeinleiden und Krankheiten des Sehorgans*. Graefe-Saemisch. Handb. d. Aug., 3ª ediz., p. 818, 1920.
23. GUIZZETTI P. In FOÀ. *Trattato di Anatomia Patologica*, pag. 225.
24. HIMLY. *Die Krankheiten und Missbildungen des menschlichen Auges und deren Heilung*. Berlin, I parte, 204, 1843.
25. HIRSCHBERG. *Milzbrandähnliches Geschwür am Unterlid*. Ophth. Ges., Berlin, 19 novembre 1903.
26. HIRSCHBERG. *Ueber die Blattern am Auge*. Centr. f. Aug., p. 130, 1918.
27. HOFFA. *Die Natur des Milzbrandgiftes*. Wiesbaden, 1886.
28. HOUSE S. JOHN. *Hemorrhagic meningoencephalitis in anthrax. A report of three cases*. Journ. of inf. dis., XXVII, dic. 1920.
29. KRAEMER. *Ein Fall von Lidanthrax*. Klin. Mon. Aug., XLIX, 2, p. 232, 1911.
30. KILLICK. *Ocular anthrax*. Trans. Ophth. Soc. U. K., XLII, p. 25, 1922.
31. LANCIAL. *Phlébite faciale et ophtalmique guérie par la section*. Ann. d'ocul., CXVI, p. 370, 1896.
32. LIAKOWETZKY. *Die Erscheinungen in der Hornhaut von immunisierten und von nicht immunisierten Tieren nach Einführung von Anthraxbacillen*. In. Diss., Petersburg, 1895.
33. LOEHLEIN. *Erkrankungen des Auges*. Schieck-Brückner, Handb. d. Ophth., III, p. 286, 1930.
34. LUBARSCH. *Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität*. Zeit. f. klin. Med., XIX, p. 92, 1891.

35. Lundsgaard. *Ein Fall von malignem Oedem der Augenlider.* Hospit., p. 373, 1907.
36. Maschek. *Ueber die ophthalmoskopisch wahrnehmbaren Veränderungen in der Retina der mit Bac. anthracis vergifteten Kaninchen.* Kronika lek., 1881.
37. Manolescu. *Beiderseitige Atrophie der Sehnerven infolge von Milzbrandkarbunkel des rechten Oberlides.* Ophth. Ges. Heidelberg, XXXVII, p. 289, 1911.
38. Markoff. Berl. Tierärztl. Woch., 1911.
39. Martinotti e Tedeschi. *Untersuchungen über die Wirkungen der Inokulation des Nervenzentra.* Central. f. Bakt., 1891, pag. 545; Ibid., 1891, pag. 593; Ibid, 1891, pag. 635.
40. Menetrier e Clunet. *Pustule maligne de la paupière supérieure.* Soc. méd. des Hôp. de Paris, p. 37, 1907.
41. Monsellato, *Sul trattamento chirurgico della pustola maligna palpebrale.* Boll. d'ocul., p. 191, 1903.
42. Morax. *Le prognostic de la pustule maligne des paupières.* Ann. d'ocul., CXXXVIII, p. 338, 1907.
43. Nizetic. *Contribution à l'étude du charbon de l'oeil et de ses parties adjacentes.* Arch. d'opht., CLXII, p. 427, 1925.
44. Onorato R. Arch. It. Sc. Med. Colon., 1922, vol. III, pag. 1.
45. Ottolenghi D. *Micropreparati vegetali.* In Foà. *Trattato di Anat. Patolog.*, pag. 119.
46. Ovio. *Nevrite ottica e ottalmia simpatica.* Venezia, 1889.
47. Ovio. *Manuale di oculistica pratica.* Vallardi, 1925.
48. Ovio. *Visione dei colori.* Ed. Hoepli, Milano, 1927.
49. Pes. *Sul flemmone acuto gangrenoso delle palpebre.* Progresso Med., 1904.
50. Pontano I. *Le malattie acute da infezione.* Idelson, Napoli, 1932.
51. Ruggeri G. *Note di clinica e di terapia sul carbonchio.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1-VI-1931.
52. Salud. *Oedema malignum (Anthrax der Lider).* Münch. med. Woch., p 1709, 1907.
53. Sampietro. *Il bacillo del carbonchio ematico e il suo potere patogeno.* In Casagrandi. *Malattie infettive batteriche.* UTET, 1931.
54. Schmitt. *Contribution à l'étude de l'oedème malin charbonneux des paupières.* Thèse de Lyon, 1906.
55. Schreiber. *Die Krankheiten der Augenlider.* Graefe-Saemisch, Handb. d. Aug., 3a ediz., p. 52, 1924.
56. Sgrosso. *Sul trattamento chirurgico della pustola maligna delle palpebre.* Ann. di Ottalm., XXVIII, p. 92 e 308, 1898.
57. Sobernheim G. In Kolle u. Wassermann, *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 1931.
58. Stein. *Ein Fall von Milzbrand der Lider.* Klin. Mon. Aug., LXXV, p. 244, 1925.
59. Straus. *Effets de l'inoculation des bacilles anthracis sur la cornée du lapin.* Arch. de Méd. expérim. et d'anat. pathol., IV, p. 298, 1892.
60. Terson. *Maladies des paupières.* Enc. franç., p. 403, 1906.
61. Tertsch. *Ein Fall von Anthrax.* Zeit. f. Aug., XV, p. 90, 1906.
62. Tuto, *Un caso di pustula maligna de los parpados.* Arch. de Oftalm. hisp. amer., p. 249, 1909.
63. Urdy. *Case of anthrax of the clin. phlebitis of the facial and ophthalmic veins.* Lancet, I, p. 267, 1874.
64. Verderame. *Ueber Komplikationen des Augapfels bei Milzbrand.* Klin. Mon. Aug., XLIL, 2, p. 232, 1911.
65. Wagenmann. *Verletzungen des Auges.* Graefe-Saemisch, Handb. d. Aug., 3a ediz., I, p. 147, 1915.
66. Zanni. *Ricerche sperimentali intorno alla recettività delle mucose all'infezione carbonchiosa.* Minerva med., 1925.
67. Ziemke E. *Hämatom der weichen Hirnhaut beim Milzbrand des Menschen.* Münch. med. Woch., 1899, n. 19.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLI Roma, 1° Giugno 1934 - XII Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. C. Frugoni.

Contributo allo studio della filassi

per il dott. R. Rubegni.

Ai tre mezzi di difesa contro un tossico da tempo conosciuti, l'assuefazione, l'antagonismo e l'antidotismo, se ne è aggiunto in questi ultimi anni un quarto: « la filassi ». È merito di Billard, professore di fisiologia a Clermont-Ferrand, di aver creato il termine ed il concetto di filassi e opera sua e della sua Scuola di averlo approfondito con una serie notevole di esperienze.

Malgrado però che le esperienze del Fisiologo francese mettano in luce con ogni sicurezza dei fatti nuovi ed insospettati, dei fatti, per la loro stessa natura, di notevole ed evidente interesse, malgrado che ad opera di Autori quasi esclusivamente francesi, conferme ed ampliamenti non siano mancati, pure tuttavia il termine e la nozione di filassi non ebbero la fortuna che avrebbero meritato ed essa rimane ancor oggi alla maggioranza dei medici e dei biologi del tutto ignota. Pertanto non è fuori luogo rifar fin dall'inizio la storia dell'argomento.

Le prime esperienze di Billard risalgono al 1910 e traggono origine da un'osservazione popolare dei pastori dell'Auvergne. « Quando le tempeste di neve, egli dice, hanno coperto il suolo in primavera, dopo qualche bella giornata di sole, spesso succede che i pastori fanno uscire le loro greggi per evitare i danni di una troppo lunga stabulazione. Le punte verdi delle ginistre emergono dal tappeto di neve ed i montoni brucano avidamente questa verdura. Quelli che, malgrado la sorveglianza, ne abusano, sembrano meno vivaci, hanno un'andatura ebbra, essi sono intirizziti, dicono i pastori. Così

pure i cacciatori sanno che, quando in primavera i caprioli sono pieni di fiori di ginestra, riesce molto più facile il catturarli in corsa ». Ora in questo periodo montoni e caprioli sono, secondo le osservazioni dei pastori, refrattari al veleno delle vipere.

Questa l'osservazione popolare. E l'empirismo, in altra parte del mondo trovava la sua utile applicazione nell'abitudine che, come ricorda Dorvault, gli indigeni del Sahara hanno da tempo immemorabile di ricoprire le morsicature di vipera con gli steli della ginestra pestati e bolliti, benchè, come si vedrà meglio più avanti, sia dubbio se questa forma di protezione, dato se ne debba ammettere l'esistenza e l'efficacia, possa rientrare nel quadro della filassi.

Billard fece sua l'osservazione dei pastori d'Auvergne, riconobbe nell'azione protettrice della ginestra l'azione della sparteina in essa contenuta ed iniziò con questa una serie di esperienze. Il laboratorio veniva a confermare l'empirismo. Una cavia che riceveva 5 mgr. di solfato di sparteina per 100 gr. di peso, cadeva, come dice Billard, in stato di mal sparteinico: in queste condizioni resisteva all'iniezione di una dose mortale di veleno di vipera.

Questa osservazione poteva parer rappresentare solamente un esempio nuovo di antidotismo rilevato dall'osservazione popolare e confermato dalla esperienza del Fisiologo francese.

Ma ben presto l'osservazione di Billard pose la questione in altra luce. Quest'Autore, partendo dalla supposizione che si potesse essere di fronte non ad un vero antidotismo, ma bensì potesse la sparteina indurre l'organismo della cavia in uno speciale stato di resistenza al veleno di vipera, in quanto, supponendo egli eguale il punto di attacco dei due tossici, poteva, quello, prima fissatosi sui tessuti, impedire la fissazione successiva del secondo, ne concludeva che un'importanza notevole nell'estrinsecarsi del fenomeno doveva spettare alla velocità di diffusione delle sostanze impiegate. Pertanto, nel concetto di aumentare tale velocità di diffusione, e di potenziare così l'azione protettrice della sparteina, egli pensò di sciogliere quest'alcaloide in determinate acque minerali. Era quest'esperienza che portava il Billard ad osservare che talune acque minerali per sè, se precedentemente iniettate, esercitavano un'azione protettrice contro il veleno di vipera, analogamente a quanto si era visto, per la sparteina. A breve distanza un'altra osservazione casuale dimostrava al Billard che eguale attività poteva essere in eguale maniera esercitata dalla tossina tetanica.

Su questo triplice ordine di osservazioni, confermato da successive esperienze, veniva a basarsi la nuova concezione di Billard.

Risultava comunque da queste esperienze che le ricordate sostanze esercitavano la loro azione protettiva tanto se iniettate contemporaneamente o anche se precedentemente mescolate in vitro, ma anche se l'iniezione a finalità protettiva precedeva a quella ad azione tossica di ore o di giorni, non essendo tuttavia bene specificati i tempi. Queste modalità protettrici, da prima confuse, venivano poi nettamente distinte; si designava così col nome di potere anagotossico il fenomeno di neutralizzazione in vitro. Mentre si riservava il nome di filassi, creato da Billard dal greco φυλασσειν = proteggere, alla protezione esercitata da un'iniezione precedente di un certo tempo al trattamento tossico. Questo particolare modo di difesa doveva essere distinto da una parte dall'immunità e dall'altra dall'assuefazione, dall'antagonismo,

dall'antidotismo. Nessuna analogia coi casi di immunizzazione vera, caratterizzata dalla comparsa di anticorpi o antitossici nel sangue: nella filassi, secondo la sua concezione, nessuna sostanza antitossica neoformata doveva giuocare il suo ruolo di difesa. Così pure la filassi non doveva andare confusa coi già noti mezzi di difesa rappresentati dall'assuefazione, dall'antagonismo e dall'antidotismo, coi quali, secondo Billard, non aveva alcun meccanismo in comune. Per questo crediamo utile riportare in poche parole i caratteri differenziali fra questi fenomeni.

Per assuefazione si intende quella proprietà che acquista l'organismo, sottoposto a ripetute piccole dosi di un tossico, di sopportarne dosi progressivamente crescenti, fin molto al di sopra della letale, senza risentirne alcun effetto. Questa capacità sarebbe dovuta sia ad un aumento del potere di distruzione, sia ad una diminuzione della fissazione, e ad una eliminazione più rapida del veleno, sia infine a fattori ancora sconosciuti e che bisogna invocare, quando si pensi come sia spesso nocivo il sottrarre del tutto all'organismo il tossico cui si era assuefatto. L'antagonismo combatte gli effetti del veleno con un'azione inversa e contraria. Gli antagonisti si dividono in diretti ed indiretti, completi ed incompleti, unilaterali e bilaterali. Si chiamano diretti quegli antagonisti che agiscono sullo stesso elemento anatomico. Così il cloroformio, i bromuri, il cloralio verso la stricnina. Del resto anche la stricnina può servire contro l'avvelenamento da questi farmaci. Si tratta così di un antagonismo diretto e bilaterale il quale è anche completo, perchè tutti i fenomeni prodotti da ciascun farmaco spariscono di fronte all'antagonista. Antagonismo diretto vi è fra atropina e pilocarpina, ma unilaterale incompleto giacchè la pilocarpina non è in grado di vincere l'azione paralitica dell'atropina. Un esempio classico di antagonismo indiretto è quello fra stricnina e curaro.

L'antidoto invece esercita la sua azione protettiva agendo direttamente sul tossico e trasformandolo in un corpo nuovo, innocuo per l'organismo. Questa trasformazione può avvenire per via chimica (precipitazione, ossidazione, ecc.) per via fisico-chimica (precipitazione delle albumine per opera di un metallo pesante, neutralizzazione degli acidi con le basi, retrocessione ionica, adsorbimento). L'azione antidotaria si può esercitare sia nelle cavità dell'organismo accessibili dall'esterno (antidotismo esterno), sia nella compagine dei tessuti e nel sangue (antidotismo interno). Fra gli antidoti infine dobbiamo comprendere quelli che non agiscono direttamente sul veleno, ma che forniscono all'organismo la materia prima necessaria alla trasformazione del tossico.

Se ora dovessimo riportare i caratteri differenziali della filassi, ci troveremmo imbarazzati, non possedendo, all'infuori di ipotesi, nozioni certe sul suo meccanismo d'azione. Solo un dato positivo, che meglio vedremo in seguito, ci sembra degno di nota e da solo forse capace di dare alla filassi una sua autonomia: il tempo necessario perchè la protezione si stabilisca e la durata di giorni della protezione stessa, caratteri questi che si avvicinano più alla difesa immunitaria che a quelle più sopra citate.

Per quanto la sperimentazione di Billard non sia molto chiara nei suoi dettagli, e per quanto anche la separazione teorica della filassi dai diversi altri modi di difesa fin ora conosciuti, sia più affermata che dimostrata (i criteri differenziativi più sopra accennati sono dettagliati da noi assai più che

il Billard non faccia), e per quanto infine, e principalmente proprio nei casi dall'Autore francese segnalati, data la possibilità di neutralizzazione anche in vitro dei diversi tossici, renda tale differenzazione estremamente problematica, tuttavia ci atteniamo ugualmente a tale distinzione e fedelmente riportiamo concetto e sperimentazioni del Fisiologo francese, chè, come ora si vedrà, la sperimentazione successiva e la nostra attuale, chiaramente dimostrano la realtà di un fenomeno che, per quanto ancora confuso nei suoi limiti, pur tuttavia rappresenta qualche cosa di veramente nuovo. Dal punto di vista teorico Billard intravedeva due possibilità esplicative.

Seguendo la prima, che non lo seduceva, pensava alla possibilità che ioni liberi della sostanza, diciamo così filattizzante, in circolo nel sangue e negli umori, potessero fissarsi sulle tossine e inattivarle. Questa ipotesi poteva andare bene e probabilmente era la vera, come fanno notare M. Perrin e A. Cuénot, per spiegare il potere anagotossico, in vitro. In questo caso si sarebbe potuto trattare di una reazione chimica più o meno netta, di una azione reciproca della sostanza protettrice sulla tossica corrispondente, con la produzione di un corpo nuovo, o solubile, ma meno tossico, o tossico, ma insolubile. Ma per la filassi, in cui l'azione protettrice dura più ore o più giorni, quest'ipotesi non poteva reggere, giacchè i fenomeni fisico-chimici. producentesi nel tempo di contatto, non potevano essere presi in considerazione. Restava la seconda ipotesi e su questa Billard fondava la sua concezione. La sostanza filattizzante modifica l'elemento sensibile del sistema nervoso e « lo tinge » come un colorante, rendendolo refrattario al veleno. A questa concezione Billard non era arrivato per caso, ma in base alla considerazione che, tanto la sparteina quanto il veleno di vipera, erano non solo due tossici del sistema nervoso, ma anche agivano con lo stesso meccanismo di veleni curarizzanti. Ora non era strano che due sostanze ad azione analoga, portate a fissarsi sul sistema nervoso, invece di sommarsi nel loro effetto, riuscissero ad annullarsi? Le possibilità d'interpretazione non parevano molte e Billard pensò subito a una specie di corsa fra i due veleni al nevrasse, in cui la sparteina riusciva ad arrivare prima, impedendo al veleno di vipera di fissarsi. Del resto anche per le neurotossine il meccanismo poteva essere lo stesso: il loro stesso nome le indicava come dotate di affinità per il sistema nervoso. Inoltre dai lavori di Kies, C. Phisalix, Flexner, Noguchi, Calmette, Wassermann, Takaki risultava che sui lipoidi si venivano a fissare i veleni del tipo neurotropo e che probabilmente ciascuna neurotossina aveva una affinità particolare per l'uno o l'altro dei lipoidi cerebrali. A questo gruppo di sostanze pareva dunque legato il problema della filassi per le neurotossine.

Ma una spiegazione di questo genere non poteva certamente reggere per quanto riguarda le acque minerali e comunque gli elettroliti. Se ne rese conto anche il Billard che cercò d'immaginare per esse un complesso sistema interpretativo basato sullo stato fisico della materia e su sue ipotetiche alterazioni, sistema interpretativo oramai talmente superato dalle cognizioni attuali, da poterci esimere dal particolarmente riferirlo.

Comunque, in base a questi concetti, Billard e la sua Scuola intrapresero una serie di esperimenti: gli uni per accrescere il numero delle sostanze note dotate di potere filattico, gli altri per dimostrare l'ufficio dei lipoidi nervosi nella genesi del processo. E mentre i primi mettevano in evidenza nuove sostanze filattizzanti del tipo del gardenal e del cloroformio, riscuotendo per questo la conferma di altri sperimentatori, i secondi non portavano a risul-

tati univoci. Così R. Mercier, ad es., partito da esperienze personali, dissentiva dall'opinione del suo Maestro e giungeva a formulare una teoria propria. Già a proposito del potere anagotossico, esercitato da una serie di sali verso la sparteina, egli era venuto alla conclusione che « gli ioni dei sali impiegati non agiscono per il carattere specifico degli atomi, che rappresentano ma in una maniera anonima, per l'intervento delle cariche elettriche che essi portano ». Estendendo questo principio alla filassi, veniva alla conclusione: « che la sostanza protettrice non agiva che come agente di trasporto della carica elettrica, cedendo la sua specificità atomica il passo alla sua specificità elettrodinamica ». Nelle sue esperienze riusciva a dimostrare che il siero di un animale, filattizzato contro la sparteina, aveva la proprietà di fissare questo veleno in vitro, mentre invece negativa riusciva la trasmissione dello stato filattico mediante il siero di un animale già filattizzato. Con la sua teoria si veniva a trasformare e a spostare la teoria cellulare di Billard verso una teoria umorale. La concezione di Mercier non si limitava ai solo elettroliti, ma si estendeva anche ai colloidi: « già chè — sono le sue espressioni — che la sostanza filattizzante sia un elettrolito o un colloide, lo stato filattico resta sempre condizionato all'azione delle forze elettrochimiche senza specificità atomica ». Alla domanda poi su quali componenti del plasma agisse la sostanza filattizzante, Mercier propendeva per gli stessi sostenuti da Billard per la cellula nervosa: i lipoidi.

Con questa teoria, con la dimostrazione nel siero dell'animale di un *quid*, sia pur proveniente da modificazioni fisico-chimiche, capace di neutralizzare il veleno in vitro, si veniva a gettare un ponte fra la dottrina di Billard, puramente, diremo così, meccanica di bloccaggio, e i conosciuti processi immunitari con formazione di anticorpi.

In una serie di lavori comparsi sul *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, Maurice Perrin ed Alain Cuénot portavano un nuovo contributo allo studio della filassi e una nuova concezione. Secondo le loro affermazioni gli esempi riportati di filassi non sono tutti della stessa natura. Fra questi fenomeni disparati essi distinguono due categorie: una prima che essi chiamano filassi immediata (analoga forse al potere anagotossico di Billard), in cui l'azione tossica e l'azione protettrice si seguono a qualche minuto di distanza; una seconda o filassi mediata in cui l'agente protettore è sempre introdotto almeno qualche ora prima del tossico. Fra i casi di filassi immediata essi citano la protezione del gardenal verso la tossina tetanica, quella del cloroformio contro la tossina difterica e il solfato di sparteina, quella del solfato di sparteina contro il veleno della vipera. In questi casi, secondo detti Autori, i fenomeni di neutralizzazione sono in realtà dei fenomeni di sostituzione, conseguenza dell'affinità più grande, per gli stessi elementi cellulari, della sostanza neutralizzante in confronto alla sostanza tossica. Per questo non importa che l'iniezione protettiva preceda o segua l'iniezione tossica, dato che quello che regola la situazione è l'affinità relativa del tossico e del l'agente protettore verso lo stesso gruppo di cellule. Caratteristica di questa forma di filassi la breve durata della protezione, raramente sorpassante la mezz'ora. Nella filassi mediata invece la resistenza al veleno non si acquista che più ore dopo l'iniezione protettiva, ma, una volta acquistata, dura molto tempo. Secondo gli AA. fatti di filassi mediata non si avrebbero che con le acque minerali o coi sali minerali, dato che essi mettono in dubbio in questo senso anche l'azione del solfato di sparteina contro la tossina tetanica. Circa

il meccanismo, essi ammettono le due possibilità, che si possa trattare di una modificazione chimica della tossina fissata, per opera della sostanza filattizzante o di un semplice spostamento per sostituzione come nella filassi immediata.

In un successivo articolo, comparso sempre sul *Journal de Psysiologie et de Pathologie générale*, M. Perrin e A. Cuénot, isolavano, fra i numerosi fenomeni di neutralizzazione antitossica, un nuovo meccanismo di disintossicazione dell'organismo consistente essenzialmente nello spostamento dei veleni fissati sul protoplasma cellulare, per opera di differenti agenti modificatori. A questo meccanismo essi donavano il nome di « metatesi » dal greco μετα-τίθημι: io sposto. Allorchè un veleno si è fissato nell'organismo, intervengono, nel meccanismo di neutralizzazione, tre fattori: il veleno, l'agente modificatore e gli elementi fissatori del protoplasma. Ora o il veleno ha per l'agente modificatore un'affinità maggiore che per gli elementi protoplasmatici su cui si è fissato, e allora se ne libera per combinarsi con questo: *primo tipo di metatesi*. O, diciamo così, il contro veleno ha un'affinità più grande del veleno per gli stessi elementi cellulari e allora, *secondo tipo di metatesi*, si ha liberazione del veleno e fissazione della sostanza modificante, senza che nessuna combinazione avvenga fra loro. Nel grande quadro della metatesi, insieme a numerosi altri esempi, che qui non è il caso di ricordare, gli AA. fanno rientrare anche la filassi. E precisamente la filassi mediata, caratterizzata dall'azione modificatrice in vivo di una sostanza antidotaria, rientrava nel primo tipo di metatesi, mentre la filassi immediata, in cui il tossico è spostato dalle sue combinazioni cellulari per opera dell'agente modificatore, poteva rappresentare un caso di metatesi secondo tipo. Studiando il meccanismo della filassi mediata gli AA. discordano da Billard, sostenendo che il fenomeno, pur essendo di sede cellulare, non si deve localizzare ai soli organi che dimostrano di esserne la sede, nevrasse, per es., per i veleni neurotropi, ma che tutti i tessuti, impregnati della sostanza filattizzante, partecipano allo stesso modo al fenomeno. Così pure si mostrano piuttosto scettici sull'importanza che Billard ammette ai lipoidi, ricordando fra l'altro come Guillain, Laroche e Grigaut siano riusciti a dimostrare un potere fissatore per la tossina tetanica, anche nelle proteine cerebrali. Circa il meccanismo intimo della filassi mediata gli AA. pensano che la sostanza filattizzante, fissata nelle cellule, costituisca sul veleno, iniettato in un secondo tempo, una specie di polo supplementare di attrazione, per cui il tossico si verrebbe di preferenza a fissare sull'antidoto formando un prodotto atossico. In appoggio a quest'idea gli AA. citano esperimenti di natura apparentemente eguale, eseguiti con sostanze coloranti sul reticolo endotelio. Con tutto questo non resta che un'ipotesi e non molto dissimile, almeno in sostanza, da quella emessa da Billard.

Ricordati i principali sperimentatori e le ipotesi più note sulla filassi, di veramente convincente non ci sembra che la realtà del fatto, fatto che forse comprende, in un insieme eterogeneo, più ordini di fenomeni, in parte noti o comunque interpretati in passato in altro modo. Da questa probabile eterogeneità di fenomeni dipende forse il fatto che un'ipotesi non possa bastare da sola a chiarire un meccanismo generale d'azione che probabilmente non esiste.

Comunque l'entità di questo speciale modo di protezione sembra fuori dubbio. E in esso sono forse contenuti spunti interpretativi a tutta una serie

di fatti già da tempo conosciuti. Con la filassi Billard spiegava come Ramon potesse iniettare dosi formidabili di anatossina tetanica, complesso di tossina e di formolo, sostanza quest'ultima filattizzante verso la tossina, senza che il sistema nervoso fosse offeso: per questo era inoltre possibile all'organismo, sotto lo stimolo della tossina tetanica, liberata dal formolo, non più lesiva per i centri nervosi e circolante nell'organismo, di produrre abbondantemente antitossine. Con questa idea egli cercava di fabbricare un'anatossina cloroformica, ottenendo nel suo tentativo risultati abbastanza buoni.

Dufour e Duhamel nel 1925 riferivano sull'efficacia dell'anestesia cloroformica associata alla sieroterapia specifica nel trattamento del tetano.

Da questa prima comunicazione, numerose guarigioni ottenute con questo processo sono venute a confermare il valore del trattamento. Tentativi simili venivano fatti sperimentalmente con discreti risultati da Billard nell'intossicazione difterica con la cloroformizzazione associata alla sieroterapia. Il meccanismo di questi fenomeni, come R. Le Clerc ha pubblicato recentemente, consiste probabilmente in uno spostamento, esercitato dall'anestetico o comunque dalla sostanza filattizzante, sulla tossina fissata sulle cellule nervose, tossina, che, messa in circolazione, può facilmente essere aggredita dai mezzi di difesa, spontanei o provocati, come nei nostri esempi, con la sieroterapia.

Ma un altro lato del problema ci è apparso particolarmente interessante, e cioè il rapporto che poteva esistere fra la filassi da una parte e l'anafilassi e i comuni processi immunitari dall'altra. Billard nel 1905 descrivendo una crisi anafilattoide in un asmatico che aveva fatto un'iniezione di 100 gr. di acqua termale, sosteneva in questa occasione che le crisi, così dette termali, osservate nei predisposti, che intempestivamente assorbono le acque di varie sorgenti, fossero delle crisi colloidoclasiche. In altra parte del suo lavoro, affermava anche che le cure idrominerali posseggono un'azione desensibilizzante ed anti-anafilattica. Mercier poi, in un lavoro comparso ne *La Presse Médicale* del 1930, dice di esser riuscito a sopprimere lo choc anafilattico, modificando, con iniezioni di lipoidi, l'equilibrio lipoidico della sostanza preparante o dell'organismo mediante lipoidi omo od eterogenei: riporta anche successi terapeutici ottenuti con questo metodo in casi di asma, di orticaria, di eczema, ecc. Due sono i gruppi di sostanze che in questi lavori sull'anafilassi e sull'antianafilassi troviamo: le acque minerali ed i lipoidi, e sono proprio fra quelli che giuocano il ruolo più importante nella filassi. Un rapporto fra questi due fenomeni sembrava esistere e già Billard lo aveva intravisto. Nella sua teoria dell'anafilassi emessa nel 1920 egli dice che « se l'equilibrio lipoidico della cellula regola normalmente gli scambi, è la rottura di questo equilibrio che favorisce l'introduzione nella cellula di sostanze estranee ». E nella rottura di detto equilibrio interverrebbero proprio i lipoidi contenuti nell'albumina eterogena dell'iniezione preparante. Non sono che teorie, ma comunque avvince il notare che mentre la filassi non sarebbe che il risultato di un'impermeabilità artificiale della cellula ai veleni, l'anafilassi sarebbe invece la conseguenza di un'iperpermeabilità della cellula ai veleni rappresentati dalle albumine eterogenee. L'iperpermeabilità sarebbe realizzata attraverso una recettività anormale dei lipoidi cellulari. L'impermeabilità, mediante un bloccaggio di questi lipoidi.

È evidente che queste vedute, per quanto possano contenere di verità, troppo peccano di empirismo e di ipoteticità, e pertanto, per attenerci al

terreno più solido dei fatti, ricorderemo le esperienze di Perrin e Cuénot che videro una sostanza tipicamente anafilattizzante, il siero normale di numerosi animali, esercitare potere filattizzante verso la sparteina, e le più recenti ricerche di Mercier che estese questo rapporto nel senso che vide il siero di cavallo proteggere la cavia dalla intossicazione sparteinica e il trattamento sparteinico proteggere dallo choch anafilattico che dovrebbe susseguire alla reiniezione di siero. Esperienze queste che ci han richiamato alla mente le ricerche di I. Scimone nella Clinica Medica di Padova e di Lugli nella Clinica Otoiatrica di Napoli. Questi Autori, occupandosi di rapporti fra anafilassi e narcosi, hanno notato che, preparando i conigli con iniezioni successive di siero praticate tutte in narcosi eterea, si arriva a desensibilizzarli, in modo che, allo scadere del termine utile, non si riesce più con l'iniezione scatenante a produrre lo choc. Le spiegazioni riferite e date dagli Autori sono diverse, e qui non è il caso di riportarle, ma essi non parlano di filassi. A chi però si sia un po' occupato di questo problema viene spontanea l'idea di trovare nel meccanismo filattico l'essenza del fenomeno. Il siero di cavallo è un agente di filassi e d'anafilassi, l'etere, come tutti gli anestetici, giuoca un ruolo importante in questo modo di protezione: è possibile ammettere che di questo si tratti. Il meccanismo non è facile: non ci convincono nè la teoria di Billard, nè le altre. Non è facile sostenerne una nostra personale che ci sembri gran chè più soddisfacente. Ma ci convince, diciamo così istintivamente, la analogia e ci fa intravedere un anello di più di una possibile congiunzione fra i diversi fenomeni.

Come si vede, dunque, siamo in un campo estremamente confuso a cui l'eccedenza delle ipotesi interpretative sui fatti realmente accertati, non fu certamente apportatrice di luce, argomento trattato forse spesso con eccessivo semplicismo, da cui probabilmente conseguì un senso di sfiducia nei fatti stessi, che fece sì che questo argomento non entrasse fra le nozioni correnti. Senso di sfiducia, che, se può essere giustificato per quanto riguarda tutta la parte dottrinaria, ha viceversa immeritatamente coinvolta anche la realtà dei fatti, meritevoli invece della più attenta osservazione.

Noi vogliamo pertanto, dopo aver riferito, per obbligo di completezza e il più succintamente possibile, quanto dal lato dottrinario si è immaginato, fare totale astrazione da questa parte sicuramente per lo meno immatura e viceversa brevemente riepilogare i nudi fatti accertati. Dalla ricordata sperimentazione risulterebbe quanto segue:

1) Un certo numero di sostanze gode la proprietà di proteggere l'organismo vivente dall'intossicazione dovuta ad altre sostanze.

2) Tale protezione è spesso specifica.

3) Tale protezione può verificarsi in modo diverso, e cioè:

a) solamente se le due sostanze sono state iniettate insieme o comunque sono state mescolate in vitro prima di essere iniettate;

b) solamente se la sostanza ad azione protettrice è stata introdotta nell'organismo un certo tempo, più o meno lungo, prima del veleno;

c) nell'uno e nell'altro modo insieme.

4) Quando la sostanza protettrice esplica la sua azione, se iniettata precedentemente al tossico, tale protezione dura un tempo variabile, non esattamente determinato, ma talora assai lungo.

5) Non riusciamo a riconoscere alle sostanze fra di loro neutralizzan

tisi nessun rapporto di vero antidotismo chimico nè di antagonismo fisiologico.

Nel seguente specchietto sono riassunte le sostanze principali ad effetto filattizzante e la rispettiva azione: di queste numerose sono dotate anche di potere anagotossico verso lo stesso veleno:

Acque minerali diverse	contro il solfato di sparteina » la tossina tetanica » la tossina difterica » il veleno di vipera » la stricnina, la morfina, la cocaina » il cloro

Secondo le esperienze già ricordate ogni acqua avrebbe una propria azione specifica. Così alcune filattizzerebbero specialmente verso la sparteina, altre verso la tossina tetanica e così via.

Molti dei sali contenuti nelle acque minerali sarebbero capaci di proteggere contro determinate sostanze, anche isolatamente. Così:

il cloruro di calcio il carbonato di calcio il carbonato di potassio il carbonato di litio . . . il solfato di manganese molti sali di magnesio	contro il solfato di sparteina » la tossina tetanica » la tossina difterica
alcune sostanze radioattive . . .	verso le tossine microbiche

Molte sostanze medicamentose e tossiche:

il solfato di sparteina	contro il veleno di vipera » la tossina tetanica » la tossina difterica
il formolo	contro il solfato di sparteina » il veleno di vipera » la tossina difterica » la tossina tetanica
il cloroformio	contro il solfato di sparteina » il veleno di vipera » la tossina difterica
il gardenal	contro la tossina tetanica
il bromidrato di scopolamina . .	contro la tossina difterica
la tossina tetanica	contro la tossina difterica » il veleno di vipera
il siero di cavallo	contro il solfato di sparteina

È evidente quindi che una grande congerie di fatti, probabilmente assai fra loro diversi, sono raccolti sotto l'unica denominazione di filassi. Di essi taluno sicuramente è rientrato a torto in questa categoria, potendo esso trovare la sua logica spiegazione in fenomeni già noti; ma altri, altrettanto sicuramente, esorbitano da ognuna delle vecchie nomenclature esplicative. Dello studio di uno forse dei più tipici casi di filassi come quello di una sostanza di per sè non tossica, il siero di cavallo, ed un tossico ad azione far-

macologica ben definita, la sparteina, due sostanze vale a dire profondamente diverse, e tra le quali non può intercorrere alcun rapporto di antagonismo e di antidotismo, secondo l'opinione classica, di questo sopratutto ci occuperemo nelle seguenti ricerche, limitandoci assai più alla descrizione dei fatti che alla successiva teorizzazione.

* *

Il nostro lavoro è consistito in un primo tempo nel ripetere le esperienze già citate di Mercier sulla filassi con siero di cavallo contro la sparteina. Ci è parso opportuno partire da questa base anche perchè le ricordate esperienze sono riportate solo assai sommariamente. Ci siamo serviti in questa parte di esperimento di cavie, senza tener conto del sesso, di peso oscillante fra i 250 e i 350 gr. Abbiamo adoperato del siero di cavallo fresco e ne abbiamo iniettato cc. 2.5 nel cavo peritoneale di ogni cavia. La sparteina usata è stata in forma di solfato di sparteina purissimo Erba.

La sparteina, poco studiata dal punto di vista chimico, è più nota per le sue proprietà biologiche. Così noi sappiamo dai lavori di Lapique e di J. Weill che essa ha un'azione curarizzante e che produce l'eterocronismo, aumentando la cronassia dei muscoli. Alla dose di 7 mgr. per 100 gr. di peso, e per via endoperitoneale, determina regolarmente la morte dell'animale col seguente quadro di avvelenamento, che dura in media dai 40' ai 50'. Subito dopo l'iniezione, momento di stupore, l'animale si raccoglie a palla e presenta talora qualche scossa convulsiva in rapporto all'inondazione ed allo choc peritoneale. Dopo 4'-5' la cavia si agita, la sua andatura diviene rapida e nervosa, morde spesso gli oggetti che incontra e si solleva di frequente sul treno posteriore, come se col naso volesse esplorare l'altezza delle pareti della gabbia. Dopo altri 6'-7' la sua andatura diviene ebbra, l'animale si poggia a tratti col ventre sul suolo e pare quasi che il suo corpo sia aumentato in lunghezza. Ben presto compaiono fremiti, da prima a ondate distanziate, poi più ravvicinati, fino a determinare un tremolio continuo, che inizia dalla parte anteriore del corpo, per diffondersi rapidamente fino al treno posteriore. A questo punto l'animale cerca di sollevarsi, ma il suo treno anteriore cede, la testa si piega sul suolo, naso contro terra. Il treno posteriore, a differenza di quanto avviene nell'avvelenamento da curaro, non è ancora paralizzato e per qualche minuto si hanno a carico di esso delle violente scosse, come se l'animale calciasse in direzioni incoordinate. Ben presto sopravvengono grandi movimenti asfittici e in breve l'animale muore asfissiato per una paralisi del diaframma, presentando lunghi periodi di apnea, alternati a profonde inspirazioni e a scosse convulsive. Questo il quadro dell'avvelenamento sparteinico. La sparteina usata ci ha corrisposto in pieno. Tuttavia noi ne abbiamo iniettati 10 mgr. invece dei 7, che rappresentano la dose mortale limite, per essere al sicuro da ogni variazione di sensibilità individuale, La via prescelta è stata l'endoperitoneale. Abbiamo così potuto riprodurre in pieno il fenomeno descritto da Mercier e constatare che la dose da noi prescelta è mortale al 100/100 per la cavia e che il siero di cavallo protegge con ogni sicurezza l'animale. Ci siamo allora posti alcuni quesiti. Ci siamo chiesti cioè se tale protezione è assoluta o solo relativa e quali sono le modalità di quantità, di tempo, ecc., attraverso cui tale azione si svolge.

I risultati di questo primo gruppo di esperienze sono riportati nella seguente tabella:

Cavie N.	Trattamento	Effetto
2	Iniezione di un miscuglio di cc. 2,5 di siero e della dose letale di sparteina, rimasto per 2 h. in termostato a 37°.	Morte dei due animali col quadro dell'avvelenamento sparteinico.
2	Intervallo di 1 h. fra l'iniezione del siero e della sparteina.	Morte dei due animali.
2	Intervallo di 6 h. fra l'iniezione del siero e della sparteina.	Un animale muore, l'altro sopravvive.
4	Intervallo di 17 h. fra il siero e la sparteina.	Tre animali sopravvivono, uno muore.
2	Intervallo di 48 h. fra il siero e la sparteina.	Un animale muore, l'altro sopravvive.
4	Intervallo di 13 giorni fra il siero e la sparteina.	Morte dei quattro animali.

Da questi esperimenti risultano le conclusioni seguenti. La miscela siero di cavallo-sparteina, anche tenuta per 24 h. in termostato, si presenta egualmente tossica per la cavia, come la sparteina sola. Si esclude quindi che l'azione protettiva, dal siero di cavallo esercitata, sia dovuta ad una combinazione chimica verificantesi, anche in vitro, ma bensì è da ascriversi ad un'azione biologica, la cui natura è ancora oscura.

Quanto sopra resta anche confermato dal fatto che, tra iniezione di siero e iniezione di sparteina, deve intercorrere un certo tempo, acciocchè si esplichi la capacità protettiva del siero stesso. Infatti animali, iniettati con sparteina ad 1 h. di distanza dal siero, muoiono come i controlli. Ciò contrasta con quanto affermano Perrin e Cuénot, che sembrano considerare l'azione protettiva del siero di cavallo come un'azione « anagotossica », seguendo la terminologia di questi Autori, e secondo il significato prima precisato. L'azione protettiva del siero di cavallo (azione filattica), incomincia verso le 6 ore ed è completamente scomparsa dopo 13 giorni: il massimo della protezione ci risulta a 17 h. circa di distanza dall'iniezione del siero. I nostri dati concordano abbastanza con quelli di Mercier, che trova limiti fra 5 e 36 h. Dalle nostre esperienze però la protezione non risulta assoluta, giacchè qualche animale, anche nell'*optimum* della protezione, soggiace all'avvelenamento sparteinico. Tuttavia, data la dose altissima di sparteina usata, e la sicura mortalità, senza alcuna eccezione, degli animali controllo, l'azione protettiva del siero può ritenersi come sicuramente provata.

A venti giorni di distanza si pratica ai cinque animali superstiti, e a un gruppo di controllo di 4 cavie, preparate 20 giorni prima con solo siero, l'iniezione scatenante di siero di cavallo, sempre per via endoperitoneale.

Dei controlli solo 2 animali, sembrano risentirne l'azione e muoiono però solo dopo 20'. Degli sparteinizzati uno solo muore dopo 20'. A tutti gli animali allora, a 18 h. dalla seconda iniezione di siero, si pratica un'iniezione sovramortale di 12 mgr. per 100 gr. di peso. A 45' in media dall'inie-

zione, muoiono i due animali controllo che avevano ricevuto solo due iniezioni di siero a 20 giorni di distanza l'una dall'altra e 2 animali anche sparteinizzati. Alle 2 cavie che restano, ad una settimana di distanza, sempre preceduti di 18 h. da un'iniezione di siero, si iniettano 15 mgr. di sparteina. Una cavia muore. Alla superstite si riescono a far tollerare, sempre precedute dal siero, dosi di 20 e 22 mgr. per 100 gr. di peso di sparteina. Solo dopo l'iniezione di quest'ultima dose, oltre tre volte la letale, anche questo animale soccombe all'avvelenamento sparteinico.

Per quanto riguarda la protezione che la sparteina eserciterebbe verso lo choc anafilattico i nostri dati sono troppo scarsi e non conclusivi. Tuttavia, malgrado l'accennata povertà dei nostri reperti in questo senso, i nostri risultati parrebbero piuttosto denegare che affermare la ammessa azione antianafilattica. Infatti, mentre di 4 animali preparati con siero di cavallo, 2 muoiono alla reiniezione eseguita a 20 giorni di distanza, di 5 animali preparati, con siero di cavallo e sparteina ne muore 1. Esperienze di questo genere non possono essere condotte che su basi statistiche e su gran numero di animali, e ripetiamo quindi che nessuna affermazione precisa possiamo fare in questo senso all'infuori che la ricordata azione antianafilattica, se realmente esiste, concede soltanto una protezione relativa e non assoluta.

A riprova della relatività della protezione del siero di cavallo contro la sparteina, sopra ricordata, sta anche l'osservazione che, se si aumenta ancora la dose sopramortale di sparteina da noi usata, la protezione non è più valida. Infatti i due animali controllo, sopravvissuti allo choc anafilattico, iniettati, a 18 h. dal siero, con 12 mgr. per 100 gr. di peso di sparteina, muoiono come i controlli.

È vero che da altri animali, come risulta dalle esperienze riportate, sono state tollerate dosi enormi di sparteina, 15 e persino 22 mgr. per 100, ma è anche vero che a tali risultati questi animali sono arrivati progressivamente, attraverso ripetute iniezioni di siero, susseguite ogni volta da iniezioni di dosi crescenti di sparteina. Secondo ogni verosimiglianza quindi, in questo caso, a far tollerare così enormi dosi di tossico, cooperano due meccanismi: l'azione filattizzante del siero e l'assuefazione verso la sparteina, secondo ogni verosimiglianza stabilitasi.

I nostri risultati in questa ultima parte discordano da quelli di Perrin e Cuénot, che ritengono che un animale non possa indefinitivamente essere filattizzato contro un determinato tossico con iniezioni successive della sostanza filattizzante, ripetute ad intervalli regolari, iniezioni che invece condurrebbero ad una ipersensibilità verso il tossico. Se poi, dicono questi autori, l'iperfilassi è praticata in un periodo di immunità filattica, essa non avrebbe alcun effetto in più o in meno sulla durata e sull'intensità della filassi primitiva, ma al contrario questa seconda iniezione determinerebbe negli animali, con notevole regolarità, disturbi anafilattici della durata di un'ora.

Dimostrata così, e, per qualche lato, nei limiti della nostra possibilità, anche dettagliata questa singolare reciproca azione protettiva tra siero e sparteina, ci siamo proposti di studiare il meccanismo di esso fenomeno.

A questo scopo, partendo dalle già ricordate osservazioni di Mercier, da noi ripetute coll'esito già detto, che affermerebbero una difesa della sparteina contro lo choc anafilattico, ci siamo chiesti come, in animali così

trattati. si comportassero quegli anticorpi (precipitine) che sappiamo, fino ad un certo punto almeno, decorrere paralleli alla sensibilizzazione.

A questo intento utilizzammo al posto della cavia un animale ugualmente reattivo, il coniglio, in cui fossero facili più prese successive di una certa quantità di sangue. Anche questa volta ci serviamo di solfato di sparteina e di siero di cavallo fresco. Adoperiamo conigli della stessa razza, di peso oscillante fra i 1500 e 2000 gr. Alcuni animali furono tenuti per controllo e trattati con solo siero di cavallo. In un primo tempo cerchiamo, per tentativi, la dose letale di sparteina per il coniglio, per via endoperitoneale. Partendo da una quantità di 3 mgr. per 100 gr. di peso, aumentiamo progressivamente. Alla dose di 10 mgr. per 100 gr. di peso, l'animale muore in circa 30' con un quadro molto simile a quello già descritto per la cavia.

Cinque animali ricevono 2 cc. di siero di cavallo per via endovenosa. Due vengono lasciati senza ulteriore trattamento e servono per controllo. Gli altri tre ricevono a 18 h. di distanza la dose stabilita di sparteina. Di questi, due, dopo un transitorio periodo di stupore, si rimettono; uno muore dopo circa 30'. Si riconferma così anche per il coniglio, quanto già abbiamo visto per la cavia, e cioè che il siero esercita verso la sparteina, anche nel coniglio, azione protettiva notevole e definita, ma non assoluta. A tutti gli animali sopravvissuti viene prelevato sangue dall'orecchio in 5°, 14° e 20° giorno dal trattamento detto e sul siero ottenuto si determinano le precipitine.

Nella tabella seguente si possono leggere, nelle cifre che esprimono le diluizioni massime dell'antigene in cui si ha ancora precipitazione, i nostri risultati.

	dopo 5 gg.	dopo 14 gg.	dopo 20 gg.
gruppo di controllo	nessuna precipit.	1:2000	1:2000
	1:100	1:3000	1:4000
gruppo sparteinizzato	1:100	1:2000	1:16000
	1:100	1:6000	1:16000

È facile vedere che il trattamento sparteinico non ha per nulla influito sul tasso delle precipitine, notandosi anzi, se mai, una leggera preponderanza, che riteniamo sprovvista di significato, negli animali sparteinizzati.

Questa ricerca quindi non è valsa in alcun modo a chiarire il problema dell'ammessa protezione della sparteina verso lo choc anafilattico e del suo meccanismo. Va notato però che è tutt'altro che eccezionale il caso che, tra precipitine e capacità a reagire con lo choc anafilattico, non vi sia parallelismo ed anzi da taluni autori moderni si tende ad ammettere che l'eccesso di anticorpi circolanti, in un certo senso, inibisca lo choch.

Di un certo interesse ci è apparso infine vedere se animali, filattizzati con siero di cavallo contro la sparteina, e aventi resistito a questo veleno, erano in grado di resistere anche allo choch istaminico. È noto che fra gli choch, che per analogia con le manifestazini anafilattiche vere, si è convenuto di chiamare anafilattoidi, quello da istamina è uno dei più accertati, e l'analogia è tanta che alcuni AA. pensano ad un'identità dell'istamina con l'ipotetica anafilotossina. Caratteri comuni ai due choch sono e la somiglianza del quadro clinico (convulsioni, perdita di urine e di feci, ca-

duta della pressione, ecc.) e la refrattarietà di alcuni animali, i ratti per es., e sovratutto la possibilità di provocare i due choch con dosi scatenanti minime. Le dosi tossiche di istamina sono state determinate, nelle varie specie di animali, da Doerr e da altri autori. Per il coniglio è, secondo Doerr, da 1 a 3 mgr. per Kg. di peso e per iniezione sottocutanea. Per essere sicuri della produzione dello choch, abbiamo preferito iniettare la dose massima di 3 mgr. per Kg. Ci siamo serviti di istamina Roche e come animali di esperimento abbiamo adoperato il coniglio. Abbiamo utilizzato all'uopo gli stessi animali che avevano servito alla determinazione delle precipitine e che avevano ricevuto 22 giorni prima il solo siero e gli altri due il siero più la sparteina. Oltre a questi abbiamo adoperati due animali, che, previa iniezione di siero eseguita con precedenza di 18 h., avevano superato, 24 h. prima, l'iniezione della dose usuale di sparteina. Come controlli due animali che non avevano ricevuto iniezioni di sorta. L'iniezione di istamina, nella dose detta, provocò in tutti gli animali dai 2' a 4' la morte con la fenomenologia usuale, ad eccezione di un solo animale, trattato con solo siero, che dopo grave choch, si rimise e sopravvisse.

Quindi lo choch istaminico non è in alcun modo inibito dal trattamento siero sparteinico. Questo risultato, unito ai precedenti, fa dubitare che, la già ripetutamente discussa azione antichoch della sparteina, realmente esista. Altre ricerche però sono necessarie perchè una opinione netta possa essere emessa in questo senso.

In ogni modo tale ammessa azione protettiva dovrebbe esplicarsi sulla copula antigene-anticorpo e non già sull'esplicazione dell'attività di tale copula e cioè sull'ipotetica anafilotossina.

Conclusioni.

1) Il siero di cavallo ha un'azione indiscutibilmente protettiva, secondo le modalità della « filassi », contro la sparteina, dimostrata tanto nelle cavie che nei conigli.

2) Non si tratta di una difesa assoluta, ma solo relativa, giacchè qualche animale filattizzato non resiste all'azione del veleno e muore.

3) Il fenomeno si manifesta dopo 6 h., raggiunge il suo maximum dopo 18 h., ed è completamente cessato dopo 13 giorni.

4) La protezione (filassi) esercitata dal siero verso la sparteina, è ripetibile a volontà, fino a giungere a far tollerare agli animali dosi enormi di tossico, sommandosi verosimilmente l'azione filattica e l'assuefazione.

5) È dubbio che il trattamento sparteinico eserciti una protezione contro lo choch anafilattico verso il siero di cavallo, dovendo, se mai, tale protezione, ritenersi come incompleta.

6) Il trattamento sparteinico unito all'iniezione di siero, non modifica in nulla la produzione di anticorpi.

7) Il trattamento siero sparteinico non protegge in nulla dall'intossicazione istaminica.

Al prof. G. Melli, per consiglio e sotto la guida del quale ho compiuto queste ricerche, esprimo il mio più vivo ringraziamento.

RIASSUNTO.

L'A. tratta di un nuovo meccanismo di protezione, non identificabile coi noti processi di immunità, di antidotismo ed antagonismo, designato da Billard col termine di « filassi ». Ne riferisce brevemente la storia e porta un contributo sperimentale che, per un caso di filassi, quello del siero di cavallo verso la sparteina, definisce l'esistenza del fenomeno, la sua potenza e i suoi limiti. Si occupa anche di eventuali rapporti fra filassi ed anafilassi, intravisti da alcuni AA., ma riferisce risultati sperimentali in questo senso negativi.

BIBLIOGRAFIA.

G. BILLARD. *Pouvoir anagotoxique du sulfate de spartéine sur le vénin de vipère.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, t. XCIV, p. 650, 1926.

ID. *Pouvoir anagotoxique des eaux de la Bourboule et du Mont Dore, sur le sulfate de spartéine.* Ibid., t. XCIV, p. 982, 1926.

ID. *Pouvoir anagotoxique des eaux de Châtelguyon sur le vénin de vipère.* Ibid., t. XCIV, p. 1140, 1926.

ID. *Pouvoir anagotoxique des eaux minérales d'Auvergne sur la toxine tétanique.* Ibid., t. XCIV, p. 1236, 1926.

ID. *Pouvoir anagotoxique in vitro et in vivo des eaux de Saint Nectaire, sur la toxine diphtérique.* Ibid., t. XCV, p. 74, 1926.

ID. *Immunisation non spécifique de certaines neurotoxines entre elles.* Ibid., t. XCV, p. 546, 1926.

ID. *Pouvoir anatogotoxique des eaux minérales d'Auvergne sur les vénins et les toxines.* Centre Médical, n. 8-9, p. 11, août-septembre 1926.

ID. *Pouvoir anagotoxique de quelques eaux minérales d'Auvergne sur certaines neurotoxines.* La Presse Médicale, 26 janvier, p. 113, 1927.

ID. *Immunisation non spécifique du cobaye par certaines neurotoxines contre d'autres neurotoxines. Hiérarchie des neurotoxines.* Journal de Phisiologie et de Pathologie générale, t. XXV, p. 51, 1927.

ID. *Phylaxie non spécifique. Phylaxie par certaines eaux minérales.* Progrès Médical, n. 20, p. 731, 1927.

ID. *Phylaxie non specifique et immunité spécifique.* Comptes Rendus de la Société de Biologie, t. XCVI, p. 503, 1927.

ID. *La phylaxie.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, t. XXVI, p. 43, 1928.

ID. *La Phylaxie.* Collection franco-britannique des sciences médicales et biologiques. G. Doin et C., éditeurs, Paris, 1931.

L. COTTI. *Ricerche sperimentali su di alcuni anticoagulanti e su manifestazioni di chochs.* La Clinica Medica Italiana, anno LXII, n. 9, 1931.

DOERR. Weichardts Ergebnisse, Bd. 5, S.

P. FERREYROLLES, G. MONOD et R. BOUCOMONT. *La Phylaxie (Pouvoir phylactique des eaux minérales françaises).* Rapport présenté à la séance solennelle de la Société d'Hydrologie et de Climatologie médicale de Paris, le 23 mars 1931.

P DODEL. *Données expérimentales relatives aux phénomènes de Phylaxie.* Thèse de Doctorat ès sciences, 25 juin 1929, Lyon.

R. LE CLERC. *Le traitement du tétanos par la sérothérapie sous anésthésie générale.* Presse Médicale, p. 115, 1° semestre 1931.

R. MERCIER. *Rôle des lipoides dans l'anaphylaxie.* Thèse doctorat médecine, 1921, Montpellier.

ID. *Lipoides et états anaphilactiques; nouvelle méthode d'antianaphylaxie.* La Presse Médicale, n. 65, 13 août 1930.

ID. *Contribution à l'étude du mécanisme des phénomènes de phylaxie. Théorie colloïdale.* Ibid., n. 70, 2 septembre 1931.

F. Noblia. *La Phylaxie expérimentale.* Journal de Médecine de Bordeaux, n. 30, p. 842, 1932.

M. Perrin et A. Cuénot. *Recherches sur le pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine.* C. R. Soc. de Biologie, t. CII, p. 855, 1929.

Id. Id. *Essais d'interprétation du pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine.* Ibid., t. CII, p. 857, 1929.

Id. Id. *Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique des eaux minérales.* Ibid., t. CII, p. 1035, 1929.

Id. Id. *Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie.* Trois mémoires: *Le pouvoir anagotoxique. La phylaxie. La Métathèse. Les rapports avec la Phylaxie.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, t. XXIX, nn. 3 et 4, t. XXX, n. 1. 1931-1932.

II.

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Zeri.

Reticolociti e anemie. Significato biologico, diagnostico e prognostico.

Dott. A. Gualdi, aiuto.

Con nomi diversi reticolociti (Krumbaar), emazie granulo-filamentose, reticolo-filamentose, granulose (Chauffard-Fiessinger), cellule reticolate (reticulated cells. Wright), sono designate delle emazie, nelle quali, con tecniche speciali, si mette in evidenza uno speciale reticolo costituito da granulazioni e fibrille.

Le condizioni necessarie, per porre in evidenza il reticolo sono essenzialmente due:

1) il preparato di sangue non deve essere fissato;

2) il colore usato deve essere di natura basica.

Si usa per questo scopo, una colorazione vitale detta da alcuni autori post-vitale in quanto le cellule ematiche si colorano dopo la loro morte somatica, prima della loro morte molecolare.

Usando i metodi di colorazione vitale (brillant-cresyl-blau, rosso neutro, azur 1°) in una piccola percentuale di eritrociti di sangue normale dell'adulto (1-2 %), si riesce a mettere in evidenza la presenza di granuli e filamenti variamente distribuiti. Cesaris-Demel, usando specialmente il brillant-chesyl-blau, ha largamente illustrato questo reperto, riconoscendo in alcuni eritrociti la presenza di due sostanze fra loro morfologicamente differenti: una costituita da filamenti e granuli finissimi che si colorano in bleu (sostanza A, ortocromatica o granulofilamentosa), l'altra (sostanza B) si colora metacromaticamente in colore rosso-violetto e si presenta in forma di una, più spesso due granulazioni, poste alla periferia dell'eritrocito, ravvicinate talvolta tra loro a guisa di un diplococco.

La sostanza A, o granulofilamentosa è di natura plasmatica e non nucleare come lo dimostra la sua presenza in globuli rossi a nucleo permanente (vertebrati inferiori. Negri), non è preesistente nell'eritrocito ma sta a indicare un prodotto di reazione di natura colloidale tra plasma emoglobinico e la sostanza colorante, per cui fu chiamata più propriamente da Zoia: reazione

filamentosa. Pappenheim, considera tanto la sostanza ortocromatica che la metacromatica di natura lipoide, la prima comportandosi per le sue reazioni come un acido grasso, la seconda come una colesterina neutra.

Discordi sono le opinioni degli AA. fra i rapporti intercorrenti tra sostanza granulo-filamentosa, granulazioni basofili ed eritrociti policromatofili.

Mentre Rosin e Bibergeil, Cesaris Demel, Biondi, Schilling-Torgau, Sabrazès, Chauffard ammettono uno stretto rapporto fra sostanza granulo-filamentosa e granulazioni basofile; Pappenheim, Weidenreich, Ferrata, Hertz negano qualunque rapporto tra le due sostanze, in base a dati embriologici, a ricerche fatte sul midollo delle ossa normali dell'animale adulto e sui dati forniti dalla patologia del sangue. In base a queste ricerche, Ferrata conclude: « La sostanza granulo-filamentosa e le granulazioni-basofili non hanno alcun rapporto morfologico e genetico fra loro: l'uno e l'altra sono espressione della giovinezza del globulo rosso; mentre però le granulazioni basofili in condizioni normali esistono negli eritrociti solo in un breve periodo della vita embrionale, la sostanza granulo-filamentosa è presente costantemente negli eritrociti giovani, sia dell'embrione che dell'adulto ».

Tali conclusioni sono condivise anche da Jolley (1923), Maximow (1927), e Gawrilow (1929). I rapporti tra la sostanza granulofilamentosa e la policromatofilia hanno dato anch'essi origine a numerose ricerche e discussioni. La maggior parte degli AA. concordano nel ritenere che la sostanza granulofilamentosa corrisponde come significato morfologico alla policromatofilia (Schilling-Torgau Chauffard, Sabrazès, Pappenheim, Hertz, Biondi, Cesaris-Demel, Seyfart). Maximow le considera al contrario, come due manifestazioni morfologiche senza nessun rapporto fra di loro. Ferrata nega l'identità del substrato morfologico della sostanza granulo-filamentosa e della policromatofilia ed in base alle sue osservazioni e quelle degli altri AA. conclude: « La sostanza granulofilamentosa e la policromatofilia, sono entrambi esponenti della giovinezza del globulo rosso e spesso si trovano contemporaneamente presenti negli eritrociti; mentre però gli eritrociti policromatofili presentano come elementi giovani costantemente la sostanza granulofilamentosa, esistono molti globuli rossi i quali con la colorazione vitale danno la reazione granulo-filamentosa, senza essere policromatofili sui preparati fissati. Il globulo rosso via via che procede nella sua maturazione mostra una scomparsa della policromatofilia, mentre permane per un periodo più o meno lungo la sostanza granulo-filamentosa ».

Il significato morfologico e clinico con il quale viene oggi considerata dalla maggior parte degli AA. la sostanza granulo-filamentosa è quello emesso dalla scuola italiana più di 20 anni or sono, chiarito e precisato in ogni particolare.

Ambedue le sostanze descritte (sostanza A o ortocromatica, sostanza B o metacromatica) debbono essere considerate come esponente di giovinezza del globulo rosso, d'immaturità tipica degli eritrociti. Lo dimostra il fatto di riscontrare la sostanza granulo-filamentosa in proporzioni notevoli nel sangue fetale, nel sangue dell'animale neonato, nei tipi diversi di normoblasti, eritrociti policromatici, eritrociti con corpi di Jolly, contenuti nel midollo osseo dell'adulto.

I reticolociti rappresentano quindi delle emazie non ancora adulte ma

assai vicine alla loro completa maturazione; esse costituiscono, per così dire, la prima riserva del sistema eritropoietico.

Contenuti normalmente nel midollo delle ossa e solo in piccola parte nel sangue circolante dell'adulto (1-2 %), l'emazie granulofilamentose vengono immesse nel torrente circolatorio in proporzioni maggiori, ogni volta che il midollo delle ossa venga colpito da uno stimolo irritativo, sia esso di natura difensiva (stato anemico) o sintomatico (ad esempio metastasi ossea di natura neoplastica).

La importanza clinica dei reticolociti è tutta legata a questo loro significato biologico; essi sono unitamente ai normoblasti, ai corpi di Jolly, alla policromatofilia, esponente della giovinezza, della immaturità del globulo rosso. Attraverso quindi il loro numero, al ritmo con il quale vengono immessi nel torrente circolatorio, alla percentuale con la quale aumentano spontaneamente o sotto l'azione di determinati medicamenti, possono darci indicazioni preziose, sulla capacità reattiva e rigenerativa del sistema emopoietico e del midollo delle ossa in particolare.

La sostanza granulofilamentosa rappresenta in tal senso uno degli indicatori clinici più squisiti dell'equilibrio del tessuto eritropoietico, specie se confrontato con il fattore emolitico.

Lo studio delle emazie granulo-filamentose è stato oggetto, in questi ultimi anni di numerose ricerche, ma le indagini degli AA. hanno sopratutto cercato di meglio precisare il loro comportamento nelle anemie emolitiche con speciale riguardo agli itteri emolitici costituzionali nei quali l'aumento del loro numero e le modalità con il quale esso avviene costituisce una delle manifestazioni più salienti della sindrome ematologica. L'introduzione del fegato nella terapia dell'anemia perniciosa, ha dato nuovo impulso allo studio dei reticolociti, dopo che Minot e Murphy hanno stabilito rappresentare i reticolociti uno dei segni più precoci, sicuri e costanti della ripresa funzione del midollo delle ossa.

Noi abbiamo avuto occasione di studiare il comportamento delle emazie granulo-filamentose, all'infuori delle entità morbose ricordate, e precisamente in stati anemici di entità diversa, secondari a malaria acuta, ad emorragie acute e croniche, in malati affetti da anemia perniciosa definiti « epato-resistenti » ed infine in un caso di anemia ipocromica essenziale (anemia achilica semplice) trattata con il ferro ed in anemie ipocromiche gravi sintomatiche.

Nei casi studiati, il comportamento delle emazie granulo-filamentose, analogamente a quanto avviene nelle due entità itteri emolitici e anemia di Biermer, ci ha fornito dati preziosi come esponente della capacità rigenerativa del sistema emopoietico, come scelta dei preparati da somministrare, sulle dosi da usare sulle vie da seguire nella somministrazione del farmaco, sulla diagnosi e prognosi da formulare, in particolari e peculiari casi morbosi.

Riassumiamo in questo studio, i dati e le osservazioni rilevate.

Malaria acuta. — In nessuna infezione, l'anemia si produce con tanta rapidità ed in tal misura come nella malaria. Nelle forme acute non perniciose, anche in assenza di sintomi gravi l'accesso febbrile esercita una influenza, rapida e manifesta, sul numero dei globuli rossi. Un soggetto vigoroso, nei primi quattro giorni di una febbre quotidiana o remittente di prima invasione, può perdere fino a 2.000.000 di globuli rossi in 24 ore; 20-30

giorni di febbre semplice quotidiana o terzana bastano ad abbassare la cifra degli eritrociti da 5.000.000 per mm^3 a 1.000.000 ed anche al disotto (Kelsch).

Quando in seguito ad un certo numero di accessi, il malato è caduto ad un grado medio di anemia, le perdite causate dagli accessi febbrili successivi sono molto meno forti che in principio.

Nel corso di una infezione malarica si possono, in tal modo, distinguere varii periodi nei quali, l'azione anemizzante dei singoli accessi, va progressivamente diminuendo d'intensità. Così ad esempio, in un individuo sano colpito da febbri estivo-autunnali si osserva generalmente, un primo periodo nel quale gli accessi febbrili sono intensi e i sintomi gravi, caratterizzato da una diminuzione rapidissima dei globuli rossi. A questo segue un secondo periodo, in cui le febbri sono ancora intense, ma hanno minore tendenza alla continuità, nel quale la diminuzione degli eritrociti continua, ma in maniera meno grave ed intensa che in principio. Finalmente segue un terzo periodo, con gruppi di accessi isolati e periodi più o meno lunghi di apiressia, in cui la cifra dei globuli rossi, non diminuisce più molto, oscillando intorno ad un minimo, essendo le perdite accessuali compensate durante i periodi apirettici (Kelsch).

Nelle infezioni perniciose si osservano in generale, diminuzioni anche più rapide ed intense. Esse vanno distinte in due gruppi, a seconda che occorrono in principio dell'infezione o in soggetti già anemizzati da infezioni precedenti; nel 1° caso la diminuzione può essere così rapida e profonda da far discendere, in un sol giorno i globuli rossi dalle cifre normali ad 1.000.000 per mm^3 (Kelsch): nel 2° caso la diminuzione non suol superare, uno o due milioni di eritrociti nello stesso periodo di tempo.

Le osservazioni di Kelsch sono state fondalmente confermate dalle successive indagini fatte dalla scuola di Roma. Dionisi ha cercato di stabilire anche il rapporto esistente tra le variazioni dei globuli rossi, la quantità e la specie dei parassiti malarici, trovando che in tutte e tre le specie, la riduzione degli eritrociti è in rapporto diretto con la quantità di parassiti trovati nel sangue nelle febbri di prima invasione. Nelle recidive, anche con cariche notevoli di parassiti, si ha dopo un accesso, una diminuzione di globuli rossi molto minore che in una febbre primitiva. Anzi se per una serie di accessi si è avuta una riduzione di emazie molto intensa, un nuovo accesso febbrile può non essere seguito da ulteriori riduzioni; malgrado l'attacco si può anche avere un aumento della cifra dei globuli rossi. La presenza di sole forme semilunari nel sangue, non ha azione anemizzante, le semilune non turbano la ricostituzione del sangue se questa si è iniziata (Marchiafava e Bignami).

Abbiamo praticato lo studio dei reticolociti su 20 malarici, affetti da malaria acuta e precisamente da terzana benigna ed estivo-autunnale, provenienti in parte dall'Agro Pontino.

Lo stato anemico che accompagnava l'infezione malarica era di entità variabile, in tutti i casi l'anemia rivestiva il tipo secondario, ipocromico.

Il numero dei globuli rossi ha oscillato da un massimo di 3.000.000 ad un minimo di 1.200.000; l'emoglobina tra valori di 0,80-0,20 per cento; l'indice di colore da 0,70 a 0,30.

In tutti i malati è stato praticato giornalmente, il conteggio dei reticolociti, seguendo contemporaneamente la tecnica di Cesaris-Demel e il metodo consigliato da Kämmerer che ci ha dato costanti ed ottimi risultati.

Per questo occorre un copri-oggetti grande, da comune camera di conteggio, la pipetta da conta dei leucociti (non quella degli eritrociti), e la soluzione di brillant-cresyl-blau.

Si aspira il sangue con la pipetta per i leucociti, fino a metà lunghezza, poi si aspira la soluzione di brillant-cresyl-blau. (soluzione al 0,05 % in soluzione fisiologica) riempiendo, come al solito, l'ampolla fino al segno. Si agita bene la pipetta lasciandola stare per mezz'ora, si prepara il copri-oggetti grande della camera di conteggio disegnando con la vasellina una cornice quadrata in maniera che lo spazio interno privo di grasso sia un po' più piccolo di un comune copri-oggetti. In questo spazio interno, dopo aver fatto passare una mezz'ora e dopo aver nuovamente agitato la pipetta per i leucociti, si fa cadere da questa un goccia, dopo avere come al solito, eliminate le prime.

Non appena la goccia si trova dentro la cornice di grasso, si sovrappone immediatamente il copri-oggetto piccolo, comune, per cui la goccia viene ad essere distribuita uniformemente entro lo spazio limitato dalla vasellina. Si attende un momento fino a che la sospensione dei corpuscoli del sangue non presenta più delle correnti e fino a che le cellule si sono sedimentate. Si pone una goccia di olio di cedro sul copri-oggetti e si osserva con la lente ad immersione.

Il vantaggio che offre questo metodo è dato, sopratutto, dalla intensa colorazione che assume la sostanza granulo-filamentosa da essere sempre molto ben visibile, dall'abbondanza dei corpuscoli rossi presi in esame dato il modo con cui è fatta la diluizione, dalla più lunga conservazione del preparato e quindi dalla possibilità di praticare una osservazione più prolungata.

In base ai dati trovati ed alle osservazioni fatte possiamo concludere:

1) nell'infezione malarica acuta, sia nella terzana benigna che nella estivo-autunnale, accompagnata da uno stato anemico più o meno intenso esiste un aumento costante e spontaneo dei reticolociti, che raggiunge dopo l'ittero emolitico costituzionale, le cifre più elevate. I valori medi trovati oscillano, fra il 20-25 %, il valore più alto è stato del 40 per cento;

2) l'aumento dei reticolociti è tanto più elevato, quanto più bassi sono il numero dei globuli rossi ed i valori dell'emoglobina e con quanta maggiore rapidità si è prodotta la oligocromoemia e la oligocitemia;

3) la reticolocitosi inizia, in media, dopo il 2°-3° attacco febbrile per raggiungere il suo massimo dopo il 5°-6° attacco di febbre;

4) a partire dal momento in cui lo stato anemico si stabilizza il numero dei reticolociti non tende più ad aumentare, anzi si ha una progressiva diminuzione con oscillazione del loro numero fra il 4-10 per cento;

5) in caso di febbri estivo-autunnali, a tipo continuo o subcontinuo, in cui è possibile un errore diagnostico con altre entità morbose, ad esempio, con il tifo addominale, nella malaria è costante una reticolocitosi intensa, che manca al contrario, nell'infezione tifosa.

Questo elemento può costituire insieme ad altri dati, un criterio diagnostico di una certa importanza;

6) la somministrazione di chinino, stroncando gli attacchi malarici e quindi la distruzione eritrocitaria operata dal parassita, impedisce l'aggravarsi dello stato anemico e segna l'inizio della ripresa della eritropoiesi.

Questo ritorno alla norma degli elementi del sangue (eritrociti ed emoglobina) che avviene nei malarici giovani, indenni da altre malattie, ben nutriti, tenuti a riposo e sottoposti a dosi idonee di chinino rapidamente, è accompagnato da una nuova gittata di emazie granulo-filamentose che non raggiunge però mai l'intensa reticolocitosi spontanea dell'inizio;

7) rappresentando con una grafica il comportamento dei reticolociti nella malaria acuta trattata con il rimedio specifico, risulta costituita da una rapida cuspide, corrispondente alla intensa reticolocitosi dei primi giorni, cui segue una linea orizzontale più bassa a plateau (periodo di stabilizzazione dello stato anemico) e successivamente una nuova cuspide, meno elevata della prima, che coincide con la somministrazione del chinino e corrisponde alla ripresa dell'emopoiesi;

8) il comportamento descritto delle emazie granulo-filamentose, specie l'intensa gittata iniziale, deve essere interpretato come espressione di uno spontaneo meccanismo riparatore del midollo delle ossa che lancia in circolo, tumultuosamente e copiosamente le sue prime riserve per riparare l'intensa distruzione globulare operata dal parassita malarico.

Quanto avviene ricorda molto da vicino le crisi di deglobulizzazione dell'ittero emolitico costituzionale, caratterizzate da distruzioni eritrocitarie improvvise ed intense, seguite da una rapida e tumultuosa reticolocitosi riparatrice e compensativa.

Anemie post-emorragiche acute e croniche. — Le ricerche sperimentali come l'osservazione clinica hanno dimostrato che in molte anemie secondarie a perdite più o meno intense di sangue, segue un aumento delle emazie con sostanza granulofilamentosa.

Isotomanova, nella clinica di Lang a Pietrogrado, provocando in un coniglio una anemia variabile con salassi periodici, ha sempre notato un aumento dei granulociti nel sangue periferico. Esaminando contemporaneamente il midollo di una costola resecata, ha notato una ipertrofia notevole del tessuto grasso, con peculiare ricchezza dei nuclei emopoietici. La colorazione vitale del midollo mostra che la sostanza granulo-filamentosa del midollo si trova tanto negli eritrociti che negli eritroblasti.

Takéotorii, sottraendo una certa quantità di sangue nel coniglio ha notato un aumento considerevole delle emazie granulo-filamentose. Introducendo, successivamente con una trasfusione una certa quantità di sangue, il numero delle emazie granulo-filamentose diminuisce. Praticando simultaneamente il salasso e la trasfusione nelle stesse proporzioni il numero dei reticolociti resta immutato.

M. Robertson iniettando in animali, tutti i giorni, una quantità di sangue pari, in media, alla quantità che si distrugge nelle 24 ore, ha constatato la scomparsa dal sangue periferico di emazie granulose.

Le esperienze riportate dimostrano ancora come i reticolociti debbano essere interpretati come emazie giovani, in fase di maturazione, lanciate dal midollo delle ossa nel torrente circolatorio, in numero variabile secondo le peculiari richieste del momento. Il loro numero, in tal senso, è in diretto rapporto con l'intensità dell'eritropoiesi e con la capacità rigenerativa del midollo delle ossa.

L'osservazione clinica conferma in gran parte, i dati rilevati sperimentalmente.

A questo riguardo bisogna distinguere le anemie che si producono acutamente in seguito ad intense e brusche perdite di sangue, dalle anemie in cui l'emorragie avvengono attraverso un lungo periodo di tempo, molte volte solo sotto forma di emorragie occulte.

Abbiamo avuto occasione di studiare il comportamento dei reticolociti in 10 casi di anemia post-emorragica acuta.

In 4 casi lo stato anemico si era prodotto in seguito a melene profuse da ulcera duodenale, in 2 casi in seguito a melene ed ematemesi da ulcera gastrica, in 2 malati in seguito ad epistassi e gengivorragie gravi, espressione di una diatesi emorragica costituzionale (morbo di Werloff), in una inferma l'emorragia era seguita ad una tonsillectomia ed in una malata, infine, alla rottura di una gravidanza extrauterina con emoperitoneo.

In tutti i casi si trattava di stati anemici gravi, bruscamente determinatisi in individui colpiti da emorragia in condizioni soddisfacenti di salute.

L'anemia era a tipo secondario; il massimo dei globuli rossi trovati di 2.600.000; il minimo di 800.000 (rottura di gravidanza tubarica); l'emoglobina ha oscillato tra cifre di 0,50 a 0,20 per cento; il valore globulare sempre inferiore all'1.

Lo studio dei reticolociti, praticato quotidianamente ci porta a formulare per i casi esaminati le seguenti conclusioni:

1) nelle anemie a tipo ipocromico che si producono in seguito a perdite brusche più o meno intense di sangue e che colpiscono individui in condizioni soddisfacenti di salute, si osserva una costante spontanea reticolocitosi rilevabile sin dallo stesso giorno del fatto emorragico, che raggiunge il massimo d'intensità la terza-quarta giornata dall'inizio dell'emorragia;

2) come nell'anemia da malaria acuta, l'aumento dei reticolociti è inversamente proporzionale al titolo dell'emoglobina ed al numero dei globuli rossi. Tanto più basse sono queste cifre, tanto più elevato è il numero delle emazie granulofilamentose. Le cifre medie trovate oscillano dall'8 al 12 %, il valore globulare più alto è stato del 20 % (emoperitoneo da rottura di gravidanza tubarica);

3) cessata l'emorragia dopo 8-10 giorni si nota una diminuzione progressiva del numero dei reticolociti che si mantengono, tuttavia, più elevati del normale (2-4 %) fino a che lo stato anemico non sia notevolmente migliorato.

I reticolociti ritornano, di solito, alle cifre normali (1-2 %) quando i globuli rossi hanno raggiunto i 3.500.000 e l'emoglobina valori dal 0,60 al 70 %,

4) la somministrazione di sostanze, capaci di stimolare la eritropoiesi (ferro e arsenico) aumenta di poco questa fisiologica, spontanea reticolocitosi; dalle medie dell'8-12 % della prima settimana si passa a cifre del 10-14 % e dalle medie del 4-6 % dei giorni successivi a valori del 4-8 %;

5) in un caso di anemia estremamente grave ed acutissima, prodotta da un emoperitoneo da rottura di gravidanza tubarica con una eritropenia di 800.000 globuli rossi ed una oligocromoemia di 0,20, fu rilevata la più alta percentuale di reticolociti (20 %), a 8 ore di distanza dal fatto emorragico. In questo caso la trasfusione praticata (800 cmc. di sangue iniettato in due volte) per le condizioni estremamente gravi dell'inferma, ci ha fatto

considerare sull'uomo quanto era stato rilevato sperimentalmente sugli animali. Il giorno seguente alla trasfusione i reticolociti sono discesi all'8 per cento, per risalire successivamente al 12.

6) nel sangue periferico possono comparire anche emazie policromatofile e forme nucleate (normoblasti, corpi di Jolly) esponenti dell'aumentata attività del sistema eritropoietico, però la comparsa della policromatofilia è più tardiva rispetto alla reticolocitosi e le forme nucleate compaiono, a volte, solo nelle forme gravi di anemia, sempre tardivamente rispetto alle emazie granulose che restano il segno più precoce e sensibile dell'aumentata attività generatrice del sistema eritropoietico.

Diversamente avviene nelle anemie dovute a croniche perdite di sangue. Ne abbiamo seguiti quattro casi, due legati a emorragie da emorroidi, due a emorragie occulte da ulcera duodenale. In tutti e quattro i malati l'emorragia e quindi l'anemia si erano prodotte attraverso un lungo periodo di tempo; l'anemia di media entità rivestiva il tipo ipocromico, la percentuale dei reticolociti trovati non ha mai superato il 2-3 %.

Il diverso comportamento delle emazie granulofilamentose si può spiegare con il fatto che lo stato anemico producendosi lentamente, i danni dell'emorragia vengono riparati, non bruscamente, attraverso gittate di forme giovani ed immature di eritrociti, ma gradualmente, attraverso una fase più completa di maturazione dei globuli rossi.

Anche in queste forme la somministrazione di sostanze capaci di stimolare il midollo delle ossa (ferro e arsenico) fa elevare, sebbene non di molto, la percentuale delle emazie con sostanza granulofilamentosa (4 %).

Anemia perniciosa di Biermer ed epato-resistenza. — Nell'anemia perniciosa è noto come all'infuori di qualunque terapia esistono spontanei periodi di remissione dello stato anemico caratterizzati dalla brusca emissione in circolo di emazie granulose (crisi di sangue).

Minot e Murphy hanno studiato e valorizzato il comportamento dei reticolociti per valutare nell'anemia di Biermer l'effetto e l'efficacia della cura epatica.

Sotto l'azione della somministrazione di cospicue quantità di fegato (250-300 gr.) già 2-4 giorni dall'inizio della cura allorchè il numero delle emazie per mmc. non è ancora aumentato, si assiste ad una crisi reticolocitaria intensa ad una vera inondazione di emazie granulo-filamentose nel torrente circolatorio, che raggiungono il 10-20 % e cifre anche più alte; essa dura, in media, da 9 a 16 giorni. Questa reticolocitosi studiata da Minot e Murphy con conte giornaliere di reticolociti in maniera da stabilire una curva tipo, presenta un comportamento così costante ed uguale da avere per la sua costanza il valore di una legge. Oggi è considerata come un dato classico nella cura con il fegato dell'anemia perniciosa e come il più precoce e sensibile indicatore degli effetti della terapia.

Le ricerche di Minot e Murphy in proposito hanno stabilito che, l'aumento dei reticolociti è in ragione inversa del numero iniziale dei globuli rossi per mmc., se questo è al disotto dei 3.000.000 la crisi reticolocitaria è più manifesta. Vi è anche una relazione dello stesso genere fra il livello emoglobinico e il numero dei reticolociti all'apice del loro aumento e fra numero dei globuli rossi e indice di colore; tanto più basso è il numero degli

eritrociti e più alto l'indice di colore per quel dato numero di globuli rossi, tanto più elevata è la risposta dei reticolociti alla terapia epatica.

Quando si somministrano delle dosi insufficienti di fegato, poi delle alte dosi si possono vedere apparire due cuspidi successive nella curva dei reticolociti, l'una dovuta alle dosi deboli, iniziali del fegato, l'altra più alta data dalle dosi elevate. Se si somministrano dosi *optimum* di fegato sin dall'inizio ed in maniera costante, si osserva una curva parabolica costante. Se si somministra il trattamento allorchè già esiste un tasso elevato di reticolociti (crisi reticolocitaria spontanea in periodo di remissione) il numero dei globuli rossi aumenta, senza essere preceduto da una *poussée* di reticolociti attribuibile al trattamento. Gli AA. citano osservazioni nelle quali la crisi reticolocitaria è ritardata, prolungata, ma esse sono la minoranza rispetto alle osservazioni cliniche.

La somministrazione di mucosa gastrica e dei suoi estratti, produce effetti del tutto simili (Castle, Snapper).

Le osservazioni e i dati stabiliti da Minot e Murphy sono stati confermati, in questi ultimi anni, da migliaia di osservazioni.

Sarebbe inutile portare un ulteriore contributo in tal senso. Vogliamo invece illustrare l'importanza del comportamento dei reticolociti di fronte a casi di anemia perniciosa, così detti « epatoresistenti ». Sul concetto della epatoresistenza la critica, in questi ultimi anni, ha fatto in gran parte giustizia; il più delle volte l'epatoresistenza si identifica con una cura mal condotta (insufficiente quantità del rimedio somministrato, modo e ritmo di somministrazione, preparato impiegato, vie scelte per la somministrazione).

Oggi si è d'accordo, nel considerare la terapia epatica, analogamente alla cura insulinica, non come una cura generica ma strettamente individuale. Non esistono cioè dosi fisse, prestabilite da somministrare, ma solo dosi medie, le quali oscillano da 250 a 300 gr. al giorno, suscettibili di essere modificate non solo da caso a caso, ma nello stesso individuo in periodi diversi di cura.

Ciò vale anche per le vie da seguire nella somministrazione del fegato e nel preparato da usare. Vi sono malati che reagiscono scarsamente alla somministrazione degli estratti, rapidamente alla somministrazione del fegato in sostanza; in altri occorre osservare il fenomeno inverso. Alcuni che non riescono ad introdurre per bocca che scarse quantità del rimedio per la nausea o il vomito, reagiscono meravigliosamente al fegato se dato per via parenterale. Alcuni che non traggono benefici dimostrativi dalla terapia epatica, reagiscono rapidamente alla somministrazione di mucosa gastrica e viceversa.

Sono questi i casi che vengono, molte volte, definiti « epatoresistenti » e alcune volte, purtroppo, abbandonati alla loro sorte; orbene è proprio in questi malati che si rivela prezioso lo studio delle emazie granulose. Quando di fronte ad una anemia perniciosa, in cui le ricerche collaterali abbiano escluso che esistano cause capaci di mantenerla (forme sintomatiche) e in cui la epato- o la gastroterapia non producano la precoce caratteristica crisi reticolocitaria governata dal suo ben precisato ritmo, bisogna domandarsi se in quel singolo caso la cura venga condotta in modo da rispondere alle peculiari esigenze del malato senza perdere un tempo prezioso nell'attesa di un miglioramento complessivo della crasi sanguigna. Il più delle volte, mutando dosi, preparato usato, vie di somministrazione, si ottiene l'effetto desiderato, documentato fin dai primi giorni da una gittata di reticolociti con il loro ca-

ratteristico andamento prima ancora che il sensibile aumento dei globuli rossi documenti i benèfici effetti ottenuti.

In tal senso riportiamo succintamente due documentazioni assai dimostrative.

Il primo caso riguarda una donna, F. B., di anni 45, maritata, affetta da una forma primitiva di anemia perniciosa, ricoverata nell'Istituto dall'aprile al giugno 1929. I primi segni della malattia erano cominciati 4 anni prima, durante i quali si era presentata con alternative varie di remissioni ed aggravamenti. Da due mesi, tutti i sintomi si erano nuovamente accentuati; l'inferma si sentiva oppressa da una astenia invincibile, l'appetito scomparso, era nuovamente insorto un marcato pallore, dispnea, palpitazione, vertigini, cefalea, dolore e punture agli arti, bruciore alla lingua, e per la prima volta una febbre quotidiana con elevazioni di 38°-38°,5. L'esame del sangue dava i seguenti valori: globuli rossi 1.200.000; globuli bianchi 2.800; emoglobina 0,30; valore globulare 1,25. Nella formula: granulociti neutrofili 65 %, eosinofili 0, basofili 0, monociti 3, linfociti 32. Presenti inoltre numerosi megalociti e qualche raro megaloblasto ortocromatico.

Indagini collaterali atte ad escludere una forma sintomatica del tutto negative. Viene iniziata subito la terapia epatica, somministrando 300 gr. di fegato di vitello al giorno. Il fegato viene ben tollerato, l'inferma che non ha mai presentato nè nausee nè vomito, lo ingerisce senza difficoltà.

Lo studio dei reticolociti praticato giornalmente, nella prima e seconda settimana, non ha presentato il caratteristico comportamento, si nota una percentuale di emazie granulofilamentose che non supera il 2-4 %.

A tre settimane di distanza non si registra alcun sensibile miglioramento nelle condizioni generali. L'esame del sangue dà valori pressochè invariati: globuli rossi 1.400.000; globuli bianchi 2.600; emoglobina 0,32; valore globulare 1,20.

Vengono rinnovate le indagini di laboratorio per nuovamente accertare le cause capaci di spiegare il quasi nullo effetto della terapia epatica. Indagini di laboratorio e radiologiche nuovamente negative. Profittando della tolleranza con la quale la malata digerisce il fegato, si raddoppiano le dosi (600 gr. al giorno, diviso in tre volte).

Al 6° giorno di terapia, la conta dei reticolociti dà una percentuale dell'8 %. All'8° giorno del 16 %, al 10° giorno del 22 %. Al 12° giorno 28 %.

Esame di sangue praticato dopo 29 giorni dalla somministrazione di 600 gr. di fegato: globuli rossi 3.150.000. Globuli bianchi 4200. Emoglobina 0,60. Valore globulare 0,98.

La cura viene proseguita alla dose di 400 gr. al giorno e dopo due mesi e mezzo si ottiene una normalizzazione del reperto ematologico.

Caso II. — G. R., donna di casa, di anni 27, da Catanzaro, maritata.

Viene ricoverata nell'Istituto, perchè da due anni con alternative varie di miglioramenti e peggioramenti soffre di una stanchezza invincibile, incapacità al lavoro, insorgenza di dispnea e palpitazione dopo sforzi fisici e un senso di bruciore alla lingua sulla quale si sono formate delle erosioni lineari.

La malata ha praticato cure di ferro e arsenico traendone scarso e fugace giovamento, in quanto i suoi disturbi subirono continue oscillazioni senza mai accennare ad una remissione decisiva. Da due mesi le manifestazioni suddette si sono ancora più accentuate, il pallore è divenuto più intenso ed è insorta febbre.

L'esame clinico, le ricerche di laboratorio fanno porre la diagnosi di anemia perniciosa criptogenetica di Biermer. L'esame del sangue dà i seguenti valori: globuli rossi 1,780.000. Globuli bianchi 2800. Emoglobina 0,38. Valore globulare 1,10. Piastrine 120.000. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 57 %; basofili 0; eosinofili 0; Linfociti 39; monociti 4. Presenti numerosi megalociti. Assenti megaloblasti. S'inizia la terapia epatica (300 gr. di fegato di vitello). La malata riesce ad ingerirlo con relativa facilità nei primi tre giorni, ma il 4° giorno comincia a provare un profondo senso di ripugnanza; con tutto ciò si riesce ancora a somministrarlo per due giorni a dosi ridotte (gr. 200). Al 6° giorno la malata comincia a vomitare, il vomito non è strettamente in rapporto con i pasti, insorge anche a digiuno specie al mattino.

I reticolociti, in questo periodo, si sono presentati in una percentuale oscillante tra il 2-3 %.

Esame del sangue praticato a 10 giorni di distanza; globuli rossi 1.800.000; globuli bianchi 2600; emoglobina 0,38. Valore globulare 1,07.

Data la ripugnanza invincibile per gli alimenti, la nausea e il vomito continui, si sospende la somministrazione del fegato in sostanza e si somministra per via parenterale (iniezioni endomuscolari di estratto epatico pari a gr. 600 di fegato in sostanza).

Esame dei reticolociti in 4ª giornata dall'inizio della nuova terapia 8 %, in 6ª giornata 10 %, in 8ª giornata 10 %, in 10ª giornata 16 %, in 14ª giornata 24 %, in 16ª 20 %.

Esame di sangue a tre settimane dalla cura per via parenterale: globuli rossi 3.120.000. Globuli bianchi 6600. Emoglobina 62. Valore globulare 1.

Di pari passo si nota uno spiccatissimo miglioramento delle condizioni generali, cessazione della nausea e del vomito, ritorno dell'appetito, tanto che si riesce nuovamente a somministrare all'inferma 300 gr. di fegato in sostanza per bocca, proseguendo in tal modo la cura.

In due mesi si ottiene una completa normalizzazione dell'emopoiesi.

Reticolociti, anemia ipocromica essenziale e anemie ipocromiche sintomatiche. — In questi ultimi anni, con nomi diversi (anemia ipocromica essenziale, anemia acloridrica semplice, anemia semplice achilica, anemia microcitica, clorosi cronica, ecc.) è stato descritto un quadro ematologico caratterizzato da una anemia ipocromica e microcitaria, che si trascina per anni accompagnandosi a disturbi vari da parte dello stomaco.

La malattia inizia con notevole prevalenza nelle donne di media età, lentamente e subdolamente, attraverso allo spazio di molti anni, accompagnata da tutto il corteo sintomatico, subiettivo e obbiettivo degli stati anemici di una certa gravità: pallore, debolezza, febbre, dispnea, cardiopalmo, vertigini, tendenza alle lipoimie.

Il pallore della cute e delle mucose è spiccatissimo e non assume mai la tinta giallastra caratteristica dell'anemia di Biermer. talvolta si nota canizie precoce, friabilità, sfaldamenti e screpolature delle unghie (unghie a cucchiaio), talora senso di bruciore o di ferita della lingua, la cui mucosa si presenta, come nell'anemia perniciosa, liscia, atrofica, in qualche caso parestesie dell'estremità o dolore di origine radicolare. Nelle donne frequenti i disturbi mestruali, specie sospensione di tale funzione.

A carico dell'apparato circolatorio, frequente dilatazione modica del cuore, soffi anorganici, rumori di trottola, edemi lievi agli arti. A carico dell'apparato digerente, a parte le sensazioni subiettive anoressie, nausea, peso all'epigastrio dopo i pasti, eruttazioni, irregolarità dell'alvo, l'esame funzionale dà in genere o una achilia completa (anemia semplice achilica) o solo anacloridria (anemia acloridrica semplice, cloro anèmia achilica) o valori bassissimi di acido cloridrico e di acidità totale anche dopo iniezioni di istamina.

Dal lato ematologico, si nota una anemia a tipo spiccatamente ipocromico (anemia essenziale ipocromica) caratterizzata da una diminuzione, spesso assai cospicua, dei globuli rossi (2.500.000-1.500.000) e dell'emoglobina e da un indice di colore inferiore all'unità. A carico della serie bianca, secondo gli AA. si nota una leucopenia con formula leucocitaria pressochè normale. Morfologicamente a carico della serie rossa è rilevabile una anisocitosi più o meno spiccata data dalla presenza di emazie piccole, non ipocromiche (anemia microcitica, Douglas, Faber). Nei periodi di remissione si possono notare normoblasti e reticolociti in quantità anche rilevanti. Dal lato terapeutico elemento su cui insistono tutti gli AA. è la resistenza assoluta della ma-

lattia alle cure con fegato propinato in tutte le forme e in tutte le dosi e i risultati meravigliosi che si ottengono, al contrario, con regressione spiccatissima e di sorprendente rapidità di tutti i sintomi, per mezzo del ferro dato ad alte dosi. La sospensione del medicamento porta, secondo la osservazione dei più, a nuove ricadute; non è ancora possibile quindi dato il poco tempo di osservazione di parlare di guarigioni reali. Sebbene da un punto di vista teorico sia necessario tenere nettamente divise tra loro l'anemia perniciosa dall'anemia ipocromica essenziale, tuttavia bisogna ammettere che esistono tra loro delle relazioni abbastanza intime.

Nella stessa famiglia si possono riscontrare casi di anemia ipocromica essenziale e di anemia perniciosa, casi in cui dopo molti anni di stato e di oscillazioni con miglioramenti e peggioramenti, la malattia si trasforma in anemia perniciosa. La coesistenza di alcuni sintomi comuni alle due malattie, sintoma di Hunter, parestesie, achilie. P. Sisto, pensa che debba esistere un legame tra le due entità morbose da ricercarsi, forse, nell'alterazione gastrica (stato ereditario costituzionale comune), intesa non come alterazione della nota funzione di secrezione dell'acido cloridrico e dei fermenti, alterazione che può anche mancare (Schulten), ma come alterazione della secrezione di un principio antianemico o di principii antianemici, la quale disserendo per gradi, o anche per essenza, dovrebbe essere responsabile delle varie forme di anemia.

Confortano questo modo di vedere, recenti ricerche di AA. americani che avrebbero dimostrato il potere curativo per l'anemia perniciosa per opera del succo gastrico di individui sani o affetti da anemia achilica, mentre il succo gastrico di individui affetti da anemia perniciosa, resta inefficace (Castle, Townsend e Heath).

Noi abbiamo avuto occasione di seguire una malata affetta da anemia ipocromica essenziale. Particolare interesse ha presentato nel caso il comportamento dei reticolociti durante la somministrazione di ferro che ricorda assai da vicino il comportamento delle emazie granulofilamentose, nell'anemia di Biermer.

Si trattava di una donna, M. P., di anni 44, donna di casa, nubile.

L'anamnesi famigliare, specie in rapporto alla malattia attuale, non presenta nulla di particolare. Anamnesi fisiologica negativa, fatta eccezione, dato di un certo valore in rapporto all'infermità attuale, della cessazione da quattro mesi del flusso mestruale.

Nel passato l'inferma ha sofferto a 11 anni di scarlattina, regolarmente decorso senza complicanze. Durante i mesi invernali è stata colpita qualche volta da lievi angine.

Circa la malattia attuale riferisce come da un anno abbia cominciato, grado a grado, a soffrire di un senso inspiegabile di debolezza, è cominciato ad insorgere un pallore diffuso a tutta la cute con tendenza a farsi sempre più evidente. A questi disturbi si è aggiunta, poco a poco, una progressiva diminuzione dell'appetito, una notevole difficoltà a compiere la digestione per la insorgenza di un molesto senso di ripienezza subito dopo ingerito il cibo e che si protraeva per 4-5 ore. L'inferma aveva sempre un sapore come di amaro in bocca, la lingua impaniata e spesso eruttazioni di sapore disgustoso, mai acido. Non ha mai presentato vomito. L'inferma cha da molti anni soffre di stitichezza, ha notato in questi ultimi tempi una riacutizzazione del disturbo.

Per le sue sofferenze ha consultato alcuni sanitari e le sono state prescritte cure di fosforo, di arsenico, dalle quali ha tratto scarsi vantaggi. È stato praticato anche un esame radiologico dello stomaco che è risultato negativo.

Le sue sofferenze sono state anche attribuite ad una insufficiente funzione epatica e consigliate cure di boldo, di estratto di bile, senza che il suo stato ne risentisse peculiari

vantaggi. Da quattro mesi il pallore si è assai accentuato, è insorta palpitazione, affanno, vertigini, specie dopo lievi sforzi. Per l'aggravarsi dei sintomi descritti viene ricoverata nell'Istituto nel dicembre 1932.

Esame obbiettivo. Donna di costituzione normale. Stato di nutrizione notevolmente scaduto. La cute intensamente pallida presenta un colore bianco sporco tendente al giallastro. Pallore intenso delle mucose. Lievi edemi malleolari. Qualche piccola emorragia a forma di petecchia, in corrispondenza delle gambe, bilateralmente. Qualche ghiandola senza particolari caratteri nelle comuni sedi. Nulla di anormale da rilevare a carico dei muscoli, delle ossa e delle articolazioni.

Pupille uguali di media ampiezza, reagenti alla luce e all'accomodazione. Lingua pallida, umida, faringe lievemente arrossato. Apparato respiratorio: nulla di anormale. Apparato circolatorio: cuore nei limiti, lieve rumore di soffio sistolico udibile su tutti i focolai. Pressione arteriosa Mx. 100, Mn. 70. Negativo l'esame dell'addome. Fegato e milza nei limiti. Negativo l'esame ginecologico. A carico del sistema nervoso non si rileva nulla di anormale. Negativo l'esame del fondo dell'occhio. Urine: non si riscontrano alterazioni patologiche. Ricerca nelle feci del sangue, di parassiti e di uova di parassiti: negativa. Esame radiologico del torace e dell'apparato digerente non pone in evidenza alcuna alterazione organica. Reazione di Wassermann: negativa. Prova del laccio, tempo di stillicidio, prova del martello, prova di Koch negative. Tempo di coagulazione normale.

Esame globulare 0,80. Piastrine 200.000. Formula leucocitaria: neutrofili 70 %, basofili 0, eosinofili 0., monociti 5, linfociti 25. reticolociti 1 %. L'esame della striscio colorato con il M. G. G. pone in evidenza una modica poichilocitosi e una spiccata anisocitosi data dalla presenza di emazie più piccole del normale e fortemente ipocromiche. Si nota, inoltre, vicino ad emazie di grandezza normale poco colorate, anche eritrociti grandi, ma sempre intensamente ipocromici. Esame del succo gastrico praticato tanto dopo la somministrazione del pasto di prova che dopo iniezioni di istamina: acido cloridrico libero e pepsina assenti.

L'inferma viene sottoposta ad una cura di ferro ridotto all'idrogeno alla dose di gr. 6 giornalieri. In tre mesi e mezzo di cura, ben tollerata, si ottiene una normalizzazione della ematopoiesi; l'esame del sangue praticato all'uscita della paziente dall'Istituto dà i seguenti valori: Globuli rossi 4.200.000. Globuli bianchi 5800. Emoglobina 0,80. Valore globulare 0,90. L'esame dello striscio pone in evidenza una appena rilevabile, anisocitosi data ancora dalla presenza di qualche microcito ipocromico.

Di particolare interesse si è presentato, nel caso, lo studio e il comportamento dei reticolociti.

Riporto la media delle emazie granulofilamentose rilevato con conte praticate giornalmente:

Alla fine della 1ª settimana reticolociti 6 %; 2ª settimana 9,11 %; 3ª settimana 16 %; 4ª settimana 12 %; 5ª settimana 8 %.

Durante tutto il 2° mese è stata registrata una percentuale di emazie granulofilamentose del 6 % che si è mantenuta anche nei primi 15 giorni del 3° mese, per scendere successivamente al 4 % e quindi al 2 %.

Concludendo nella malata in esame, affetta da anemia ipocromica essenziale, è stata osservata durante la cura del ferro, una intensa reticolocitosi caratterizzata da una gittata di reticolociti durante i primi 14-27 giorni (9-16-12 %) che ricorda assai da vicino, per suo ritmo, la reticolocitosi dell'anemia di Biermer durante la cura epatica. Successivamente il numero dei reticolociti ha cominciato a diminuire, ma durante tutto il periodo di somministrazione del medicamento e contemporanea riparazione e normalizzazione dell'emopoiesi, il numero delle emazie granulose si è mantenuto più elevato del normale con cifre che hanno oscillato tra il 6 e il 4 %.

L'aumento di numero dei reticolociti nell'anemia ipocromica essenziale achilica è stato riscontrato anche da Minot e Hest.

Il comportamento delle emazie granulofilamentose nell'anemia idiopatica acquista a nostro avviso, un particolare significato diagnostico e progno-

stico confrontandolo con il comportamento dei reticolociti in anemia gravi, anche a tipo ipocromico, ma sintomatiche, ad esempio, da tumori. In queste noi abbiamo costantemente osservato come, la somministrazione di ferro e arsenico, fanno elevare ambedue il numero dei reticolociti, ma mai si osserva l'intensa gittata, la rapida cuspide, osservata nel primo mese di cura nell'anemia ipocromica essenziale; i reticolociti non superano mai durante il 1° mese la percentuale del 3-4 % per poi ricadere subito al livello iniziale e alcune volte anche a cifre inferiori alla norma.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportamento dei reticolociti in stati anemici varii, anemie da malaria, post-emorragiche, anemia ipocromica essenziale, anemie ipocromiche sintomatiche e in alcuni casi di anemia perniciosa definiti « epatoresistenti », esponendo il valore e il significato biologico, diagnostico e prognostico che si può trarre da determinazioni dei reticolociti, praticate giornalmente e sistematicamente.

BIBLIOGRAFIA.

Celli. Fortschritte der Medecin, 1899, pag. 520-534.
A. Cesaris-Demel. Folia Haem., oct. 1907, suppl. I, IV, pag. 1-30.
A. Chauffard et N. Fiessinger. Soc. Méd. Paris, 29 nov. 1907.
Cunningham. Arch. of Int. Med., 26, 1920, 405-409, 1 pl.
W. Damesheck. Boston M. et S. Journal, t. 194, pag. 795, 5 avril 1926.
A. Ferrata. Fol. Haem., 1910, 9, fasc. 2.
N. Fiessinger et C. M. Laur. Soc. d'Hématologie, 4 nov. 1931; Le sang, n. 3, 1930, pag. 257-267.
A. Ferrata. *Le emopatie*. Soc. Ed. Libraria, 1933.
F. Fischer. Med. Klinik, 1930, n. 41.
K. Franke. Ibid., 1931, n. 12.
A Friedlander et Ch. Wiedemer. Arch. Int. Med., t. 44, 1929, p. 209-228.
R. Gawrilow. Folia Haemat., t. 38, 1929, p. 246.
W. Glitsch. Zeit. f. ges. exp. Med., 1930, t. 73, p. 692-710.
Isotomanova. Zeitschr. f. gesamte exper. Mediz., Bd. 3, Helf.
H. Kammerer. Münch. Mediz. Wochenschr., n. 8, 1932.
Keefer et Yang. J. Am., 24 aug. 1929.
F. B. Krumbhaar. J. Lab. et Clin. Méd., t. 8, oct. 1922.
Laur. G. Doin, 1932.
G. R. Minot. Am. J. of Med. Sc., t. 175, p. 599, 1928.
G. Minot et C. W. Heath. Ibid., 1932, n. 1, p. 110-121.
J. W. Moldawsky. Med. Welt, 1929, n. 30, p. 1068 et p. 1099, n. 31.
Ravenna. Il Policlinico. 1911, fasc. 3, p. 84-90.
Robertson. Journal of Experim. Med., 1907, 5.
Swatz-Kaya, M. Istomanova et Myassuckow. Z. f. Ges. exp. Med., t. 52, p. 150, 1926.
Sisto. Haematologica.
Takeotorii. Mitteillungen a. d. Mediz. Fakultät der Kaiserlich Kynsker-Univers., Bd. VII, 1923.
O. Valentine. J. of Path. and Bacteriol., 1928, II, t. 31, p. 473-475, 3 fig.
Yang et Berglund. Proc. Soc. Exper. Biol., t. 26, 417, 1929.
C. S. Yang et C. Keefer (China). Arch. of Int. Med., t. 45, 1930, p. 456-464.

III.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Pisa
diretto dal prof. F. Galdi.

Stimoli farmacodinamici e lattacidemia nelle distonie neuro-vegetative.

Dott. Giuseppe Benedetti, assistente volontario.

L'acido lattico (CH_3 . CHOH . COOH) ha richiamato, specialmente negli ultimi anni l'attenzione di molti ricercatori, per la sua importanza nel ricambio intermedio degli zuccheri. Ancora regna molta incertezza sui meccanismi più intimi del suo metabolismo, sul valore preciso della sua presenza nel sangue e nei tessuti e sul significato delle sue variazioni.

Insomma siamo ancora, per ciò che riguarda gli studi sulla lattacidemia, in quel periodo di ogni ricerca scientifica, in cui si vengono susseguendo in gran copia ricerche ed esperimenti, forse ancora non bene diretti e indirizzati tutti ad un fine determinato. Attraverso a tali ricerche gli studiosi hanno spesso trovato motivi e atteggiamenti diversi donde derivano contrastanti interpretazioni e ipotesi. Tutti questi risultati, se pure discordi ed oscuri, vanno presi in considerazione accurata affinchè, col progredire degli studi, essi, nella loro sintesi, possano infine portar luce sul problema.

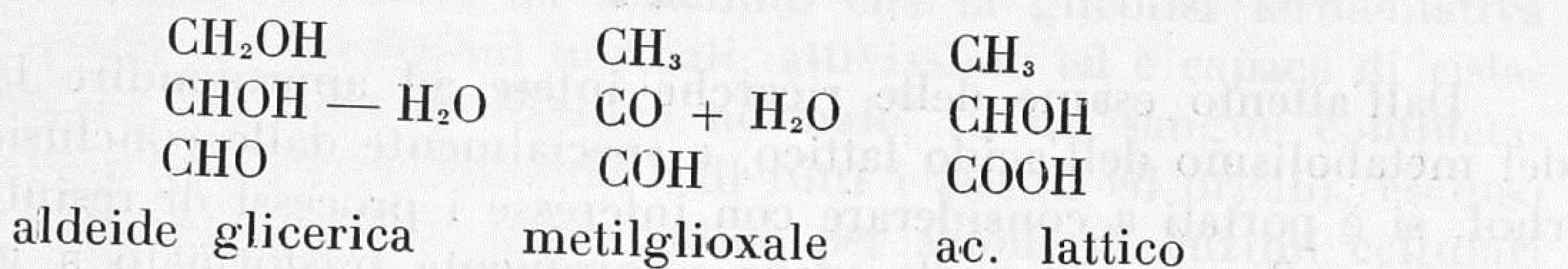
Dal giorno in cui Liebig scoprì nel muscolo l'acido sarcolattico (Fleischmilchsaüre), le ricerche biochimiche su questo composto si sono moltiplicate, specialmente per opera dei Tedeschi che hanno portato grande contributo alla sua conoscenza.

Dapprima l'acido lattico fu considerato unilateralmente, in esclusivo rapporto con la disintegrazione del glicogeno nel muscolo durante la contrazione (Claude Bernard). Da questo dato fondamentale ha avuto origine una serie di ricerche destinate a stabilire con precisione i passaggi complicati ed oscuri di tale trasformazione chimica. Tale studio non può ancora considerarsi definitivamente completato; infatti i biochimici ammettono che nella reazione reversibile glucosio-glicogeno vi siano dei passaggi rappresentati dai così detti zuccheri intermedi, in parte ancora ignoti. Allo studio del meccanismo delle trasformazioni del $C_6H_{12}O_6$ in $C_{12}H_{22}O_{11}$, molto si dedicarono da un lato l'Embden e dall'altro Neuberg, Dakin e l'Oppenheimer.

Secondo Embden nella scissione del glicogeno interverrebbe una liberazione di aldeide glicerica; essa si unirebbe con acido fosforico, presente nel sangue e nei tessuti, per dare un composto ipotetico, l'acido exosofosforico o lattacidogeno. Da tale composto exosofosforico deriverebbe poi l'acido lattico attraverso due molecole di aldeide glicerica con liberazione dell'acido fosforico.

Secondo Neuberg e Dakin invece non sarebbe necessario ricorrere all'intervento dell'acido fosforico; poichè dall'aldeide glicerica si passerebbe al-

l'acido lattico attraverso da un composto intermedio da essi chiamato metilgliossale:



Gli AA. avrebbero anche trovato nel muscolo e nel fegato un fermento specifico che scinderebbe il metilglioxale in acido lattico; essi chiamarono questo fermento glioxalasi o chetonaldeidomutasi. L'acido lattico messo in libertà nel muscolo può trovare due vie di eliminazione: la maggior parte di esso viene resintetizzata nel muscolo stesso per ricostruire nuovo glicogeno, mentre una piccola parte viene ossidata in anidride carbonica e acqua. Le calorie prodotte rappresenterebbero l'equivalente dell'attività meccanica; ed anche tale ossidazione si svolgerebbe attraverso composti intermedi (acido piruvico, aldeide acetica, acido acetico) sui quali non è il caso di insistere.

La resintesi a glicogeno avverrebbe, secondo Embden, attraverso gli stessi passaggi, con decorso inverso: La fase di scissione del glicogeno in acido lattico avviene durante la contrazione muscolare, in anaerobiosi. Essa però non esaurisce tutte le riserve del polisaccaride contenuto nel muscolo, ma cessa a una concentrazione limite di acido nel muscolo stesso. Questo limite non è rigidamente fisso, bensì varia secondo il *ph* del mezzo, aumentando in ambiente alcalino e diminuendo in ambiente acido (Meyerhof). Esso subisce anche l'influenza di una maggiore o minore disponibilità di ossigeno. Infatti dopo la fase anaerobiotica, si ha un periodo, di norma brevissimo ed esattamente proporzionato alla durata del periodo di scissione, in cui l'acido viene eliminato con consumo di ossigeno. È facile comprendere, quindi, che un lavoro muscolare con conseguente produzione di acido lattico, seguirà una fase ossidante che può perdurare anche per lungo tempo dopo lo sforzo, con lo scopo di neutralizzare l'iperlatticemia da esso provocata (debito di ossigeno di Hill).

Per quanto riguarda l'esatto rapporto tra resintesi e ossidazione dell'acido lattico Meyerhof vide che quattro molecole di acido lattico prodotte, tre entrano nel processo di resintesi a dare una molecola di glicogeno, mentre una viene ossidata con produzione di CO_2 e H_2O.

Questo rapporto, detto appunto « quoziente di Meyerhof », sarebbe in condizioni normali uguali a 4:

$$\frac{\text{Molecole di acido lattico scomparse}}{\text{Molecole di acido lattico ossidate}} = \frac{4}{1}$$

Successive recenti ricerche hanno dimostrato che i processi chimici della contrazione muscolare e quelli del ricambio intermedio degli idrati di carbonio durante e dopo il lavoro muscolare nell'organismo umano, sono molto complessi e variabili da individuo a individuo, più di quanto non apparisse dalle teorie di Meyerhof e di Hill (Gollwitzer Meyer e Simonson, Hebestreit, lahn, ecc.).

Alla teoria di Meyerhof spetta sempre peraltro il valore di *schema* rappresentante *reazioni tipo* di importanza confermata e fondamentale.

*
* *

Dall'attento esame delle ricerche intese ad approfondire la conoscenza del metabolismo dell'acido lattico, e specialmente dalle conclusioni di Meyerhof, si è portati a considerare con interesse i processi di resintesi di questo composto. Se esso in parte viene nuovamente trasformato a glicogeno nel muscolo stesso, è tuttavia necessario ammettere che in tale sede la resintesi non possa essere completa. Infatti numerose ricerche hanno dimostrato che dopo fatica muscolare aumenta il contenuto di acido lattico del sangue. (Musante, Margreth, ecc.), Eggleton e Evans poterono dimostrare che, dopo mezzo minuto da una breve contrazione tetanica, il sangue venoso proveniente dal muscolo può contenere tanto acido lattico quanto il muscolo stesso. Diaz e Cuenca trovarono una spiccatissima iperlattacidemia dopo una marcia di un'ora; essa salì da 14 a 110 mg. %. Si deve però, a questo proposito rilevare che, secondo recentissime ricerche, un lavoro modico non è sufficiente a dare immediato aumento della latticemia venosa (Calabresi e Schwarz).

Diaz e Cuenca confermarono la resintesi da parte del muscolo, mettendo in rilievo il fatto che anche il sangue arterioso è sovraccarico di acido lattico. Jansen e Jost iniettarono lattato di sodio e dosarono tanto la latticemia del sangue arterioso affluente al muscolo quanto quello del sangue venoso defluente; così poterono precisare che il 68 % della sostanza doveva essere resintetizzata altrove.

Numerose ricerche concordano nell'affermare che il fegato è l'organo maggiormente interessato nella resintesi dell'acido lattico. Ciò fu dimostrato per diverse vie e con brillanti esperimenti. Beckmann, la Schumaker e Margreth col carico di lattato sodico, hanno trovato aumento della latticemia negli epatopazienti; recentemente tale fatto è stato confermato da Massobrio e Michailoff e da Calabresi e Schwarz. La Schumaker lo ha trovato specialmente aumentato nelle disfunzioni epatiche da metastasi carcinomatosa.

Noah vide aumentare il tasso latticemico nell'avvelenamento sperimentale con fosforo, e tanto più intenso era l'aumento quanto più gravi erano le lesioni epatiche prodotte. Isaac confermò il fatto negli avvelenamenti con florizina. Con la perfusione di acido lattico nel fegato isolato fu visto aumentare il glicogeno nell'organo; eseguirono tali esperimenti Baldes e Silberstein nel cane, Minkowski nelle oche, Nebelthau nelle rane.

Nell'animale epatectomizzato Mann e Magath, con iniezioni di glucosio videro prolungarsi la vita e aumentare il glicogeno dei muscoli; non ottennero invece ciò con introduzione di acido lattico; conclusero quindi l'iperglicemia da epatectomia esser dovuta alla mancata sintesi di carboidrati dall'acido.

Di pari passo col progredire delle conoscenze sulle attività di resintesi dell'acido lattico, si vennero allargando anche le ricerche intese ad approfondire quanto già era stato notato sulla sua produzione; non mi soffermerò troppo analiticamente ad esporre i numerosi studi fatti sia *in vivo* che *in vitro*, attraverso ai quali si è potuti giungere alla conclusione che tutti i tessuti dell'organismo possono intervenire nella disintegrazione degli idrati di carbonio con liberazione di acido lattico. Claude Bernard fu il primo soste-

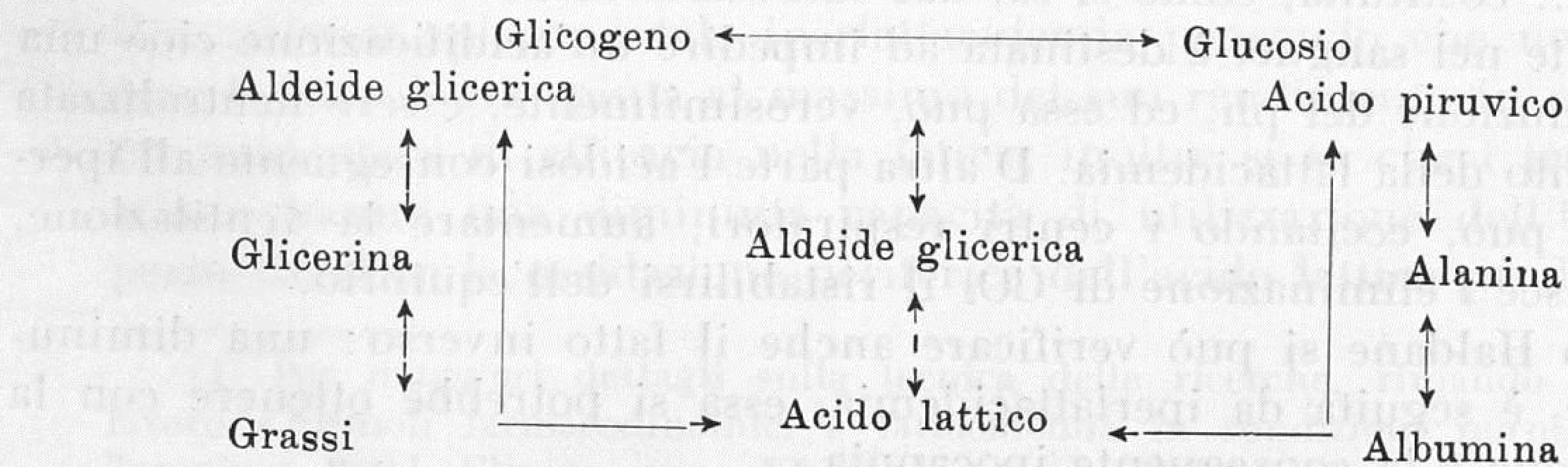
nitore della glicolisi ematica; di particolare interesse sono le esperienze di Warburg, più noto per aver studiato il ricambio dell'acido lattico nelle cellule blastomatose. Questo autore ha sostenuto che la glicolisi fermentativa delle emazie è, anche in condizioni normali, attivissima ed è capace di ristabilire in poche ore un tasso latticemico normale, in un sangue completamente privato di acido lattico. Secondo Hall tutti i tessuti ed organi, escluso il pancreas, potrebbero produrre acido lattico per azione di enzimi cellulari sugli idrati di carbonio alimentari. Secondo Mauriac e Servantie tale capacità glicolitica varia considerevolmente nei vari organi, e in ordine decrescente per i seguenti: rene, polmoni, testicolo, midollo osseo, ghiandole linfatiche, milza, cervello, cuore, sangue.

Con un altro ordine di ricerche si è voluto andare ancora oltre, studiando le possibili derivazioni dell'acido lattico dai proteidi e dai lipidi; per quanto molta incertezza regni ancora in questo campo, vi sono delle esperienze geniali e dei risultati probativi che meritano il ricordo.

Già Liebig e Dubois Reymond sostennero che l'acido lattico potesse derivare dall'alanina; Pfluger e Junkerdof hanno dimostrato che, per opera dei fermenti del tubo digerente e dei fermenti ossidativi endocellulari, le albumine possono trasformarsi in albumose, peptoni e aminoacidi. L'alanina darebbe secondo gli Autori citati, acido lattico attraverso l'acido piruvico, per ossidazione. Infine Embden con perfusione di alanina nel fegato isolato vide aumentare l'acido lattico nell'organo. L'origine dell'acido lattico dei grassi è invece più discussa; tralasciando i nomi dei vari negatori e sostenitori, citerò solo alcuni fatti.

Si è visto aumentare l'acido lattico nel fegato isolato con perfusione di aldeide glicerica. Mentre molti negane la derivazione degli acidi grassi, pare invece che Blum e Woringer abbiano notato iperlattaciduria in cani alimentati con acidi grassi. Un'altra considerazione si può fare per confermare una possibile trasformazione dei grassi in acido lattico: ed è che nel diabete grave, osservando il quoziente glicoazoturico, si trova una glicosuria troppo alta per poterla giustificare con la sola trasformazione delle proteine in zucchero; si deve quindi ammettere un contributo dei lipidi alla glicosuria. Von Noorden ammette la possibilità del passaggio grassi-acidolattico come eccezionale compenso a una forte carenza dell'utilizzazione dello zucchero nell'organismo, non compensata da adeguata trasformazione delle proteine.

Per concludere questa rapida rassegna sul complesso metabolismo dell'acido lattico, ancora non del tutto chiarito in ogni sua parte, riassumo, con uno schema di Margreth, quanto ho esposto:



* *

È opportuno accennare sia pur brevemente all'importanza che l'acido lattico può avere nell'equilibrio acido-base del sangue e dai tessuti; infatti recentemente da alcuni AA. si tende a dare rilievo a tale fatto.

Non espongo minutamente tutto quel complesso di studi che molti ricercatori hanno compiuto in questo senso. Ricordo solo che venne dimostrato come l'acidosi da respirazione in aria rarefatta importi forte diminuzione della lattacidemia (Fischer-Vasels); così si vide che l'introduzione artificiale di valenze acide (HCl, H_2CO_3) abbassa il tasso latticemico (Gesell) mentre la somministrazione di alcalini (Na H CO_3) induce aumento compensatorio della latticemia (Mac Leod, Bufano).

Senza entrare nei particolari della questione, che può presentare interessanti sviluppi, mi sembra, dall'attenta considerazione dei dati di fatto, che il valore dell'acido lattico, per quanto non sopravalutato, debba essere considerato anche sotto questo aspetto.

In condizioni normali l'equilibrio acido-base del sangue, è dato dal rapporto tra acido carbonico e bicarbonato di sodio in esso disciolti. Tale rapporto, secondo i calcoli di Henderson, sarebbe notevolmente stabile e uguale a 1/20; si è poi visto, però, che numerosi altri elettroliti del sangue, partecipano al mantenimento di tale equilibrio, agendo da sostanze tampone attraverso meccanismi più o meno complessi di liberazione e di assorbimento. Ricordo un'esperienza di Embden sul biochimismo di produzione dell'acido lattico; secondo tale esperienza risulta che si ha una trasformazione del fosfato disodico, sperimentalmente introdotto, in acido lattico. Questa reazione dell'organismo alla introduzione in eccesso del composto alcalino, deve interpretarsi, secondo Meyerhof, come una provvidenziale produzione di una sostanza tampone, a reazione acida, per il mantenimento dell'equilibrio acido-base.

D'altra parte un eccesso di acido lattico nel sangue potrebbe stimolare la produzione di valenze alcaline; è noto infatti che esistono meccanismi nervosi centrali suscettibili di essere modificati nel loro tono dalle variazioni del ph ematico. Così si ammette comunemente che nel diabete l'aumento dei chetoacidi del sangue possa eccitare l'attività respiratoria e ristabilire un certo equilibrio, favorendo l'eliminazione di CO_2. Praticamente poi si sa che questi rapidi e perfetti riassorbimenti del *ph* sono assai difficili a riscontrarsi, trattandosi da un lato di aumento degli acidi fissi, e dall'altro di un'eliminazione di acidi volatili, come l'anidride carbonica, onde, pur diminuendo la riserva alcalina, perdura l'acidosi.

La R. A., costituita, come si sa, dal carbonato acido di sodio non dissociato, presente nel sangue, è destinata ad impedire un'acidificazione cioè una brusca diminuzione del ph, ed essa può, verosimilmente, essere neutralizzata da un aumento della lattacidemia. D'altra parte l'acidosi conseguente all'iperlattacidemia può, eccitando i centri respiratori, aumentare la ventilazione, il che favorisce l'eliminazione di CO_2 il ristabilirsi dell'equibrio.

Secondo Haldane si può verificare anche il fatto inverso: una diminuzione di CO_2 è seguita da iperlattacidemia, essa si potrebbe ottenere con la iperventilazione e la conseguente ipocapnia.

Per quanto modesto sia il contenuto in acido lattico del sangue per poter

intervenire in meccanismi così complessi, certo è che esso rappresenta il radicale acido organico più abbondante nel sangue, dopo l'anidride carbonica; e la sua presenza, come fanno giustamente rilevare Calabresi e Schwarz, non è legata strettamente, come quella del CO_2, alla grandezza respiratoria; inoltre la sua produzione ed eliminazione avvengono assai rapidamente, con modico consumo di energia.

* * *

Sul contenuto in acido lattico del sangue venoso in condizioni normali non si hanno dati assoluti e sicuri. La diversità dei valori riferiti dai diversi ricercatori è dovuta non solo a diversi metodi di ricerca, non tutti esatti e ben controllati, ma anche, probabilmente, alle oscillazioni fisiologiche del tasso latticemico, che non mancano anche in individui normali. In terzo luogo va ricordato che il dosaggio può essere falsato da una tecnica non esattissima e scrupolosa, per l'intervento di fattori di grande importanza nel modificare la lattacidemia (stasi, attività muscolare, ecc.).

Riporto i dati riferiti dai principali Autori:

Achard	mgr. 12,5 %	Gasparini	mgr. 13-10 %
Banroft	» 12-19 %	Hochrein e Meyer	» 4-9 %
Barr e Green	» 14-25 %	Jerwell	» 20-30 %
Calabresi e Schwarz	» 7-13 %	Margreth	» 10-13 %
Claussen	» 15-32 %	Massobrio e Michailoff	» 16-22 %
Collazo e Lewicki	» 10-19 %	Mendel	» 16 %
Diaz e Cuenca	» 14-18 %	Musante	» 10-14 %
Dominici e Rasetto	» 9-16 %	Ryffel	» 12,5 %
Fries	» 9-63 %	Rondoni	» 10-20 %

Io ho trovato valori oscillanti fra 10 e 25 milligrammi per cento. Ho seguito il metodo proposto da Mendel e Goldscheider, con lettura al colorimetro di Authenrieth (1).

* * *

Passerò finalmente in breve rassegna le principali affezioni in cui si poterono mettere in rilievo anomalie nel ricambio dell'acido lattico. Non insisterò, naturalmente, sui rapporti fra lattacidemia ed affezioni epatiche.

Le modificazioni della lattacidemia nelle affezioni endocrine sono state recentemente studiate da Gasparini, il quale ha usato come carico un lavoro muscolare ed ha seguito i valori in curva. Nel morbo di Basedow egli ha avuto curve alte e a discesa ritardata. Già Bier aveva notato iperlattacidemia basale nel morbo Basedow; e Diaz, Cuenca, Rubio, Calabresi e Schwarz ebbero nella stessa malattia elevazioni più intense col lavoro muscolare. Dresel e Himmelweit spiegano tale iperlattacidemia pensando che nell'ipertiroideo la circolazione è già spinta al massimo del suo rendimento in modo da non poter aumentare di efficacia nella fatica; inoltre si sa che i tessuti del basedowiano hanno una diminuita capacità di utilizzazione dell'O_2 la quale non permetterebbe la ossidazione periferica dell'acido lattico prodotto nella fatica.

(1) Per maggiori dettagli sulla tecnica delle ricerche, rimando al mio precedente lavoro « Stimoli farmacodinamici e lattacidemia in condizioni normali ». (Rassegna di Terapia e Patol. Clinica, anno VI, n. 1, genn. 1934).

Nel morbo di Addison, di recente, tanto Gasparini che Calabresi e Schwarz hanno notato iperlattacidemia e curve ritardate in seguito a fatica muscolare. Molto si è discusso e si discute tale fatto già avuto da Diaz, Cuenca, e Rubio; esso contrasta in apparenza con l'aumento notato da vari AA. e specialmente da Bufano, con iniezione di adrenalina. Ma va tenuto presente che l'iposurrenalismo e la miastenia danno aumento dell'acido lattico per insufficienza dei processi di ossidazione e resintesi nel muscolo e nei tessuti; probabilmente l'adrenalina interviene attraverso altri meccanismi, ed essenzialmente attraverso uno stimolo vegetativo sulla glicogenolisi epatica. Sembra che nel diabete la latticemia non si discosti dalla norma. Non voglio tralasciare di esporre le principali ricerche fatte a questo proposito: secondo Bauer e Kuhn dopo introduzione di insulina nel diabetico, in una prima fase si avrebbe diminuzione della glicemia e aumento della latticemia con variazione acidotica del siero; in una seconda fase diminuzione dell'acido lattico e variazione alcalotica.

Invece Collazo e Lewicki constatarono continua diminuzione dell'acido lattico del sangue. Mendel, Engel e Goldscheider non trovarono variazioni importanti dal livello iniziale nè nei sani nè nei diabetici, e misero in rilievo l'importanza delle variazioni dell'equilibrio acido-base nel regolare l'assunzione del glucosio da parte delle cellule.

Secondo le ricerche di Bufano l'insulina non ha azione diretta sulla sintesi e ossidazione dell'acido lattico: essa darebbe aumento della R. A. e ad essa conseguirebbe l'aumento dell'acido lattico. Altro fattore sarebbe l'azione di dilatazione capillare con rallentamento degli scambi; da esso deriverebbe una povertà di CO_2 e ricchezza di O_2 del sangue venoso sotto l'azione dell'insulina. Da tutto ciò indirettamente deriverebbe l'iperlattacidemia.

A me sembra strano che l'insulina non abbia un'azione modificatrice sul S. N. V. rappresentata da eccitazione della resintesi epatica per stimolo vagale: ciò giustificherebbe i risultati di Collazo e Lewicki. Ma non posso pronunciarmi, per la mancanza di prove sperimentali personali.

* * *

Recenti ricerche di Bufano e di Calabresi e Schwarz hanno ripreso in considerazione l'iperlattacidemia dei cardiaci scompensati. È noto che Eppinger voleva far risalire la causa dello scompenso cardiaco ad un'alterazione della resintesi dell'acido lattico. Si è invece concluso che spesso iperlattacidemia e scompenso non vanno di pari passo, e che il meccanismo dello scompenso è assai complesso. Non sono i disordini del ricambio dell'acido lattico la causa dello scompenso, ma viceversa i disturbi circolatori dei capillari del muscolo causano alterazioni della resintesi lattica; naturalmente l'iperlattacidemia aggrava poi lo scompenso, per circolo vizioso. È vero che gli scompensati cardiaci consumano più O_2 e tale debito di ossigeno persiste dopo il lavoro più a lungo che nei sani (Eppinger); ma non tutto può imputarsi a iperlattacidemia. Essa può piuttosto essere la causa dell'aumentata combustione e della diminuzione della resintesi; ad essa consegue anche aumento del metabolismo basale ed orientamento acidotico dell'equilibrio acido-basico. L'aumento del metabolismo basale sarebbe dovuto alla necessità di

bruciare maggior quantità di acido lattico; tale necessità, prolungandosi dopo lo sforzo, sarebbe la causa della progressiva emaciazione dei cardiopazienti.

***

Conviene ora accennare sia pure sommariamente alle importanti esperienze di Warburg, che hanno portato nuove acquisizioni sui rapporti tra tessuti e ricambio dell'acido lattico. Sono note infatti le ricerche di questo autore sul metabolismo delle cellule neoplastiche. Secondo Warburg, in individui normali non solo le fibre muscolari, ma ogni cellula ha un ricambio fermentativo cioè attinge energia dalla scissione fermentativa anaerobiotica del glucosio. Solo in presenza di ossigeno intervengono fenomeni di ossidazione, i quali portano alla eliminazione dell'acido; per questa ragione nel muscolo a riposo non si accumula acido lattico, per prevalenza del ricambio respiratorio sul processo fermentativo. Questo equilibrio tra produzione ed eliminazione dell'acido lattico farebbe difetto nei tessuti neoplastici. Questo come già dissi, è stato visto per la prima volta da Warburg, con studi in vitro ed è stato poi confermato clinicamente dalla Schumaker, la quale notò una costante iperlattacidemia nei carcinomatosi. Le sue ricerche furono confermate poi da Tesauro, da Musante, da Margreth, da Calabresi e Schwarz e da molti altri.

Pare che l'iperlattacidemia nelle neoplasie spesso abbia un carattere regionale nei distretti del tumore. Ciò può spiegare alcuni risultati apparentemente discordi in questo campo.

***

Ricordo infine che si è trovato iperlattacidemia in tutte le affezioni infiammatorie acute dell'albero respiratorio (Jervell, Musante, Calabresi e Schwarz) e nella tbc. polmonare (Margreth) specialmente nelle sue forme cachetiche ed evolutive. Margreth, ha trovato iperlattacidemia anche nel tifo. Ciò verosimilmente è in rapporto non solo con la ipertermia e col rapido consumo delle riserve idrocarbonate del fegato, ma anche con molti altri complessi fattori. Importante è ricordare la iperlattacidemia dei convalescenti di malattie infettive notata da Margreth e confermata recentemente da Gasparini.

Jervell sostenne di aver riscontrato un netto aumento della latticemia nelle anemie e ammise stretti rapporti di interdipendenza tra anemia e iperlattacidemia.

Ma a questo si oppongono Calabresi e Schwarz, che attribuiscono l'iperlattacidemia in condizioni di anemia a coesistenti alterazioni epatiche.

***

Fra le cause influenzanti il ricambio dell'acido lattico vanno comprese anche le condizioni del sistema nervoso-vegetativo.

Bufano ha compiuto, di recente, interessanti ricerche in questo campo, studiando, nel cane, le variazioni della curva lattacidemica dopo carico di lattato di sodio e sotto l'azione di sostanze vegetativotrope. Egli notò curve

elevate sopra il livello iniziale in seguito a introduzione di adrenalina e di istamina. Le curve furono quasi sempre alte sotto l'azione dell'atropina; seguirono invece curve piatte sul livello iniziale dopo pilocarpina ed ergotamina; l'andamento delle curve fu variabile con acetilcolina.

Non era difficile del resto, ammettere anche a « priori » un'influenza del S. N. V. sul ricambio dell'acido lattico, corpo che tiene come abbiamo visto, un posto così importante nel ricambio intermedio degli zuccheri, che ha così stretti rapporti col fegato e che tanto risente dei disturbi delle ghiandole a secrezione interna. Onde io ritenni interessante riprendere lo studio delle reazioni lattacidemiche agli stimoli farmacodinamici, nel campo della fisiologia umana; e giunsi alle seguenti conclusioni: l'adrenalina e l'atropina inducono netta iperglicemia e iperlattacidemia; l'acetilcolina abbassa di regola i due valori; la pilocarpina mentre sempre provoca iperglicemia, dà meno netti aumenti della latticemia; l'ergotamina ha azione incostante sui tassi glicemico e latticemico; l'istamina provoca di regola abbassamento delle curve glicemica e lattacidemica.

Confermai quindi, anche nei riguardi dell'istamina, che l'eccitamento simpatico si accompagna con aumento e l'eccitamento parasimpatico con diminuzione della latticemia.

* * *

Nel mio precedente studio sulla lattacidemia nell'uomo sotto l'influenza di stimoli esercitantisi sul tono neuro-vegetativo in condizioni normali, io già accennai a voler in un tempo successivo seguire tali influenze negli individui che presentassero note di squilibrio di detto tono vegetativo; ho voluto eseguire ricerche in questo senso, sperando che attraverso tali prove si potesse non solo meglio apprezzare la subordinazione dei meccanismi intermedi del ricambio ai fattori di regolazione vegetativa, ma soprattutto proponendomi di sperimentare così un nuovo mezzo di esplorazione degli errori di tono vegetativo e della loro influenza sul ricambio nella patologia umana.

La ricerca da me intrapresa, se è stata resa più complessa dalla varia entità degli atteggiamenti dell'equilibrio neuro-vegetativo dei diversi soggetti distonici, presenta il vivo interesse della ricerca clinica al letto dell'ammalato, in confronto ai precedenti studi sull'animale, che possono solo parzialmente e con molte riserve riferirsi a quanto si osserva nei pazienti, come io già altrove volli rilevare.

Credo poi di dover ancora ricordare quanto già dissi, cioè come non si debbano attendere dalle prove farmaco-dinamiche, e in genere da tutti gli esperimenti diretti a saggiare il tono neurovegetativo di un individuo, risultati assoluti ed univoci sempre; ormai non si ritiene più che i farmaci debbano rivelare, sempre prontamente e ugualmente ipotonie o ipertonie vagali o simpatiche, attraverso reazioni di elevazione o di abbassamento nelle curve dei più comuni reperti che si sogliono ricercare.

Dopo le prime affermazioni di Eppinger e di Hess sulla vagotonia e simpaticotonia e sulla elettività d'azione dei farmaci, nacquero le neurotonie intricate ed alternanti e si videro influenze molteplici, vagali e simpatiche di una stessa sostanza; valgano ad esempio le reazioni glicemiche da pilocarpina che fecero pensare a duplice polarità di eccitamento vegetativo. Così pure

si vide che l'azione di un farmaco può esplicarsi su un sistema organico più che su di un altro e che, nello stesso sistema esso può dare effetti diversi ed anche del tutto opposti nelle diverse regioni, come del resto la clinica dimostra esistere, ad esempio, in molti individui uno spasmo arteriale regionale circoscritto al territorio dei vasi coronari o a quelli intracranici mentre le comuni indagini non rivelano alterazioni del circolo generale.

Infine non è detto che l'eccitamento o l'inibizione di una sezione vegetativa, debba necessariamente coincidere con l'inibizione e, rispettivamente, con l'eccitamento della sezione opposta; tutti schematismi, questi, non confermati dall'esperimento per quanto possano apparire logici e suggestivi, a prima vista, nella loro semplicità.

Per quanto riguarda il metodo di ricerca e la tecnica degli esperimenti, ho proceduto secondo quanto esposi nel precedente lavoro, al quale rimando. La dose del farmaco usata fu ancora la stessa (Adrenalina Clin 1 mgr.; Bellafolina Sandoz 1 mgr.; Gynergen Sandoz 1/2 mgr.; Acetilcolina Roche 0,1 gr.; Imido Roche 1 mgr.; Pilocarpina 1 cg.).

***

Fornisco qui brevissimi cenni d'esame clinico riferentisi a ciascuno dei pazienti che furono oggetto delle mie prove (1):

Caso I. — Teresa B., n. 71, entra il 18-IV-33, a. 40, casalinga, coniugata, da Cascina. Morbo di Raynaud; cancrena simmetrica delle ultime falangi, alle estremità superiori e alle inferiori; cianosi e diminuita irrorazione sanguigna, diffuse anche agli avambracci. Accusa frequente cefalea; presenta fasi alterne di torpore psichico e di ipereccitabilità. Riflessi corneale, congiuntivale, faringeo assenti.

Caso II. Genoveffa B., n. 89, entra il 24-III-33, a. 37, casalinga, coniugata, da Pisa. Ipertiroidismo frusto; ipereccitabilità psichica, tendenza alle turbe vasomotorie imponenti, modico esoftalmo, frequente senso molesto di cardiopalmo e facile astenia; dismenorrea. Non v'è aumento del metabolismo basale.

Caso III. — Argene B., n. 75, entra il 29-III-33, a. 23, casalinga, nubile, da S. Giovanni alla Vena. Note molteplici di ipotiroidismo, iposurrenalismo, ipoovarismo, dispituitarismo. Ipotensione arteriosa, tendenza al vomito, fosfaturia. Notevole abbassamento del metabolismo basale.

Caso IV. — Emilia P., n. 76, entra il 18-II-33, a. 19, sarta, nubile, da S. Sisto al Pino. Iperestesia psichica e nervosa con note isteroidi; ipotensione arteriosa con facili accessi di vomito e lipotimie. False emottisi e distermie simulate. Spiccata labilità vasomotoria.

Caso V. — Giovanni V., n. 4, entra il 4-XII-32, a. 25, operaio, coniugato, da Pisa. Iposurrenalismo; ipersensibilità viscerale con molteplici turbamenti della cenestesi e fobie; frequente cefalea e vertigine; senso di calore al volto e di freddo alle estremità, profonda astenia ed ipotensione arteriosa; aerofagia.

Caso VI. — Gino T., n. 27, entra il 18-IV-33, a. 36, venditore ambulante, celibe, da Pisa. Edema angioneurotico intermittente tipo Quincke. Ipotiroidismo ed ipogenitalismo. Scarsa eccitabilità psichica; fosfaturia; riflesso oculo-cardiaco — 8; notevoli variazioni del tasso glicemico a digiuno (0,66-1,40).

(1) Negli stessi ammalati, parallelamente alle mie ricerche sulle variazioni della lattacidemia, ne sono state condotte altre da Cassano, riguardanti le modificazioni della aminoacidemia. Esse saranno presto rese note.

CASO VII. — Armando C., n. 11, entra l'1-V-33, a. 29, meccanico, coniugato, da Pisa. Distonia viscerale complessa con probabile spina irritativa colitica; bradicardia, frequenti cefalee; astenia; aerocolia e disturbi vari del tubo digerente assolutamente sproporzionati ai fenomeni obiettivi; frequente senso di bolo esofageo.

PROVE CON ADRENALINA.

Curva N. 1 (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	64	24	0,85	17
Dopo 15'	72	24	0,79	15
Dopo 30'	64	24	0,70	22
Dopo 45'	68	32	0,83	18,5

L'adrenalina non ha dato disturbi subiettivi nè agitazione alcuna. Calma apparente e tranquillità psichica. Non vi furono modificazioni della pupilla e le estremità rimasero fredde e cianotiche.

Si è avuta complessivamente una curva piatta nei riguardi delle variazioni del polso, della lattacidemia e del respiro. Il comportamento della curva glicemica è stato invece caratterizzato da una netta e durevole depressione. Tali risultati non si accordano con quanto fino ad ora fu visto avvenire nei riguardi della glicemia e lattacidemia dopo adrenalina (Castoldi, Bufano, ecc.) e con quanto io stesso vidi costantemente avvenire in condizioni normali; il farmaco infatti suole indurre un innalzamento delle curve glicemiche e lattacidemiche, attraverso una stimolazione della glicogenolisi epatica e della glicolisi.

Qui si può pensare ad una ipotonia della sezione simpatica, che non risentirebbe adeguatamente lo stimolo vegetativo, e così ammettere una deficiente glicogenolisi epatica.

Le reazioni ipoglicemiche dopo adrenalina, già notate da vari autori, furono generalmente imputate ad alterazioni organiche del fegato quali la sclerosi, e ad uno scarso suo contenuto in glicogeno; recentemente Tarsitano ha pensato ad un'azione di stimolo dell'adrenalina sull'organo insulare, mentre Castoldi ritiene che tale azione non possa farsi rientrare nell'attività fisiologica del farmaco, essendo generalmente ammessa una inibizione sulla increzione insulinica da parte dell'adrenalina (Achard, Ribot, Benedicenti).

Nella nostra paziente si ha un evidente squilibrio dell'innervazione vegetativa e pertanto si possono ammettere condizioni che portino ad un iperinsulinismo adrenalinico, inteso bensì come reazione erronea; si avrebbe cioè un ipertono vagale che potrebbe anche concorrere alla mancata iperlattacidemia, consecutiva a una più attiva glicopessi e glicogenogenesi epatica. Nella curva lattacidemica si può notare un'alternanza difasica con abbassamento iniziale del tasso; anche questo può deporre per un ipertono vagale.

Curva N. 2 (Caso III):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	74	16	0,91	15
Dopo 15'	120	20	0,86	21
Dopo 30'	130	16	0,98	18
Dopo 45'	90	16	1,05	25

All'adrenalina seguirono imponente agitazione e disturbi subiettivi notevoli. A tale reazione non corrispose una forte elevazione della lattacidemia, la quale appare nettamente sproporzionata all'entità della vivace reazione motoria e vasomotoria.

Nel paziente i disturbi viscerali (accessi dispnoici intercorrenti a tipo asmatico; crisi iperalgesiche a carico del tubo digerente) collegati con la labilità vasomotoria e con un notevole grado di ipotensione arteriosa, formano un complesso che ci rivela il quadro della globale distonia a carico di ambedue le sezioni del sistema nervoso vegetativo. Tali disordini sembrano, nell'esperimento, tradursi in curve lattacidemica e glicemica poco poco elevate, con iniziale discesa della glicemia. Se riportiamo in un grafico i risultati di questa prova (vedi grafico n. 8) vediamo facilmente come nell'alternarsi delle prime due fasi, al 15° e al 30° minuto, si produca un netto incrociamento delle curve glicemica e lattacidemica. Tale fatto sta ad esprimere le due fasi in cui vicendevolmente ora si innalza la lattacidemia con abbassamento della glicemia, ora invece il tasso lattacidemico si abbassa e risale il glicemico. Si vede dunque che la distonia vegetativa porta alla incapacità di adeguare i due momenti di una stessa reazione del ricambio intermedio dei carboidrati. Ed allora, mentre si attiva con particolare rapidità e intensità la glicolisi e quindi la produzione di acido lattico, la mobilizzazione del glicogeno epatico, pur se eccitata, non riesce a fornire tanto zucchero al circolo per quanto se ne disintegra.

In una seconda fase sono del tutto invertiti i rapporti, e la glicemia sale mentre la latticemia discende, restando però sempre più alta del livello iniziale; il che potrebbe essere assunto come indice di una mobilizzazione del glicogeno, questa volta più attiva ed eccedente rispetto alle attività di glicolisi; le quali sembrano attive sì, ma alquanto rallentate rispetto al ritmo della prima fase della reazione. Così, anche in questa seconda fase, il tentativo di correggere lo squilibrio tra le due attività dello stesso processo, si è tradotto in un nuovo quadro di squilibrio. Si assiste quasi alle oscillazioni che, intorno al fulcro, compiono i due piatti di una bilancia, prima che si possa tra di essi ristabilire l'equilibrio. Solo nella fase terminale della prova pare che le azioni del sistema nervoso vegetativo riescano ad intonarsi, stabilendo finalmente un concorde parallelismo fra la ascesa del valore glicemico ed il progressivo aumento del tasso di acido lattico. Solo in questa fase dunque la glicogenogenesi appare adeguata alla glicolisi.

A quanto si è detto conviene aggiungere che la risposta allo stimolo, considerata nel suo insieme, è apparsa infine scarsa, sia per la modesta ascesa della glicemia, sia per lo scarso aumento della lattacidemia; pertanto la distonia rivelata dal difetto di coordinazione delle reazioni viene integrata dall'ipotonia come torpore di reazione allo stimolo. Si può in conclusione dire che in questo soggetto il S. N. V., pur presentando scarsa reattività non riesce a sufficientemente coordinare neanche le azioni più modeste.

Curva N. 3 (Caso IV):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	88	21	0,79	17,5
Dopo 15'	92	28	1,00	26
Dopo 30'	88	26	0,93	32,5
Dopo 45'	96	28	0,93	27

In questa prova si è avuta una netta ascesa dei valori glicemici e lattacidemici dopo 15', mentre, dopo questa prima fase, i valori lattacidemici continuano a salire notevolmente fino ai 30', e i glicemici invece discendono.

Subiettivamente l'adrenalina non ha arrecato alcun disturbo, tranne lieve astenia e fiacchezza generale; obiettivamente si verificarono turbe vasomotorie al volto con alternative di rossore e di pallore. Evidente midriasi; il polso rimase modicamente teso. Tutto dileguò dopo circa mezz'ora.

Anche qui mi pare di poter stabilire una duplice fase reattiva: in un primo momento all'attiva mobilizzazione del glicogeno tien dietro un'attiva produzione di acido lattico, ma la disintegrazione dello zucchero prodotto, non è tale da impedire l'innalzamento del tasso glicemico. In un secondo periodo, pur essendo certamente da ammettersi il proseguire della precedente mobilizzazione del glicogeno, la glicolisi si fa più attiva che non la glicogenogenesi, e mentre l'acido lattico aumenta, la glicemia discende, pur rimanendo al disopra dei valori iniziali.

Segue infine la fase terminale, in cui anche questa volta sembra comporsi lo squilibrio nel senso che, mentre la glicolisi si fa alquanto più modesta, e pertanto l'acido lattico diminuisce, la glicogenesi rimane alta e si manifesta così una netta tendenza al ristabilirsi del parallelismo tra le due funzioni. La presenza nel nostro caso di una modica ma netta tachipnea, non è sufficiente ad orientarci verso una probabile abnorme eccitazione vagale, che suffragherebbe il già detto; infatti da molti AA. la tachipnea viene compresa tra le normali reazioni all'adrenalina (Guillaume), mentre una labilità neuro-vegetativa si rivelerebbe piuttosto con un'aritmia respiratoria (Galdi).

PROVE CON BELLAFOLINA.

Curva N. 4 (Caso VII):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	68	16	0,83	29,5
Dopo 15'	120	20	0,81	36
Dopo 30'	104	18	0,83	20
Dopo 45'	108	20	0,85	26

L'infermo non ebbe disturbi subiettivi, tranne palpitazione lieve. Il farmaco dette anzi senso di benessere.

In questo caso (polarità vagale del sistema nervoso vegetativo), l'atropina ha dato notevole tachicardia. La lattacidemia basale è stata sempre piuttosto elevata (oltre 20 mgr. %), senza alcuna anomalia della glicemia a digiuno.

Le curve glicemica e lattacidemica hanno confermato la presenza di un disquilibrio vegetativo nel nostro infermo; infatti non si è avuta l'azione iperglicemica comunemente ammessa e da me confermata per l'atropina, anzi dopo 15' vi fu una discesa del tasso glicemico (da 0,83 a 0,81 per mille). Anche una prima elevazione della lattacidemia (da 28 a 37 %), che non può, per la sua breve durata, interpretarsi come l'azione predominante del farmaco, è stata poi seguita da una netta diminuzione, la quale si spinse fino al 20 %.

La irregolarità di questa curva dimostra che allo stimolo farmacodinamico il sistema nervoso vegetativo ha risposto con una reazione paradossa spiegabile con un ipertono parasimpatico. Essa però nel periodo dell'azione

iniziale (che è presumibilmente più accentuata in quanto più spiccato è il disquilibrio nervoso) è stata preceduta da iperlattacidemia dovuta a paralisi del parasimpatico. In altre parole l'atropina ha trovato un terreno sfavorevole alla sua azione, una refrattarietà a subire l'azione paralizzante.

L'ulteriore comportamento della curva può significare un ritorno al valore base, attraverso forse a un'azione epatica di compenso (iperglicogenolisi e iperglicolisi, ascesa della curva glicemica e iperlattacidemia conseguente).

Curva N. 5 (Caso VII) (bellafolina con carico di lattato sodico):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	72	24	0,82	22
Dopo 15'	84	28	0,76	23
Dopo 30'	104	20	1,30	20
Dopo 45'	112	20	0,93	23

Normalmente l'infermo è più bradicardico; era all'inizio dell'esperienza alquanto eccitato. L'atropina induce lieve senso di benessere. Diminuiscono i disturbi viscerali e cenestesici.

Questo grafico dà interessanti risultati sulla ancor discussa ed incerta azione del carico di lattato sodico, e conferma in parte alcune nostre idee precedentemente esposte.

Mi pare inutile insistere sulle modificazioni del polso e del respiro che non ebbero sostanziali variazioni rispetto alla curva col solo farmaco. È spiccato invece il diverso comportamento nella lattacidemia e glicemia. Intanto si nota che, restando invariata la glicemia basale nello stesso soggetto, può variare sensibilmente il valore iniziale di lattacidemia.

Ma colpisce sopratutto il decorso della curva lattacidemica, che, pur presentando le variazioni note e descritte di primitiva elevazione e successivo collasso, appare fortemente appiattita, mentre la curva glicemica, in contrapposto, sale bruscamente da 0,82 ad 1,30 ‰.

Per quanto si debba giudicare con molta riserva la modificazione subìta da un carico nell'organismo e specialmente da un carico di lattato di sodio, che richiede complesso meccanismo di smaltimento, il descritto comportamento delle curve e la loro già altrove notata perfetta alternanza (elevazione-abbassamento : abbassamento-elevazione) ci permettono di formulare dei giudizi.

Sappiamo intanto che il carico dovrebbe dare una curva parabolica. Ma da vari AA. è stato visto che nel sano il carico di lattato spesso non è risentito affatto o da aumenti irrisori del tasso lattacidemico (Perger, Calabresi e Schwarz). Ciò dipende probabilmente dall'intervento brusco della resintesi epatica, che spesso è sufficiente a conservare la lattacidemia base e talvolta reagisce al più intenso stimolo con un lavoro più attivo e porta il tasso latticemico sotto il valore d'inizio (curve di carico paradosse).

Nel distonico il farmaco vegetativo da solo è in grado di rilevare, sia pure approssimativamente, una difettosa azione di resintesi causata da imperfetto tono d'innervazione del viscere. Ma ciò presumibilmente non ci è più dato di saggiare se il viscere, che tuttavia conserva una funzionalità riportabile al ritmo normale, è richiamato ad un severo impegno con un carico considerevole. Allora è probabile che nel nuovo quadro determinato dallo

sforzo d'intensa applicazione funzionale siano dissimulati gli errori di regolazione vegetativa.

Questo mi ha distolto dall'uso del carico; e questo conferma l'imponente ascesa del tasso glicemico che deve considerarsi una conseguenza del carico, pienamente giustificata dalle ricerche di Hesse e Hawemann, i quali han posto l'iperglicemia da carico di lattato fra le prove della sufficienza epatica. Con ciò si riesce anche a spiegare semplicemente l'opposto orientamento simmetrico dei valori acido lattico - glucosio.

Curva N. 6 (Caso I) (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	64	20	0,82	18
Dopo 15'	68	20	0,82	18
Dopo 30'	67	23	0,82	19,5
Dopo 45'	68	23	0,82	20,5

Scarsissima reazione subiettiva ed obbiettiva. Lieve midriasi.

Nel caso I — morbo di Raynaud — l'atropina ha dato scarsissime reazioni subiettive e insignificanti modificazioni del polso. Per quanto la glicemia restasse invariata, la curva lattacidemica fu portata sopra il livello iniziale, crescendo regolarmente fino al 45° minuto (da 18 a 21 mgr. %). Il comportamento delle prove in questo soggetto, più che il netto ipertono di una polarità, ha messo sempre in evidenza il disquilibrio neuro-vegetativo. Dalla curva si ha una conferma del torpore reattivo presentato dalla paziente a tutti gli stimoli. In essa è interessante rilevare specialmente un elevato tasso glicemico base che raggiunse anche in altro momento i 35,5 mgr. %. Ciò può mettersi in rapporto con la scarsità di circolazione dei distretti colpiti, che non avrebbero in una pronta ossidazione il mezzo dell'eliminazione dell'acido lattico considerato quale scoria del lavoro muscolare.

In ogni modo pur nelle molto modeste oscillazioni si ha una certa conferma dell'azione iperlattacidemizzante dell'atropina.

Curva N. 7 (Caso IV) (distonia neuro-vegetativa):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	88	18	0,78	17
Dopo 15'	112	24	0,78	19
Dopo 30'	116	24	0,78	22
Dopo 45'	112	24	0,78	18,5

L'iniezione è seguita dopo 10' da senso di malessere e agitazione generale. Cefalea frontale e ingenti fenomeni vasomotori a carico del volto che appare congesto. Stordimento generale e annebbiamento del visus. Senso di vertigine e miosi. Tali disturbi persistono dopo 30'. Il polso è notevolmente più teso che all'inizio. Dopo 45' accennano a diminuire.

Nel caso IV si è avuto un comportamento che concorda coi risultati precedenti. Sensibile aumento delle pulsazioni con massimo al 30° minuto, concorde elevazione del tasso latticemico, glicemia invariata.

Nel soggetto, normalmente ipoteso (mx. 110, mn. 65), si è avuto un notevole aumento di pressione che era nettamente percepibile con la palpazione digitale.

Nella complessa distonia il farmaco pare abbia incontrato delle labilità vagali che gli hanno permesso una pronta azione paralizzante con conseguente predominio simpatico (ipertono - iperlattacidemia).

Al tasso glicemico invariato, che ricorda il comportamento che si ebbe nel caso n. 6, non può essere attribuito eccessivo valore dato che da molti ancora si discute la supposta azione dell'atropina sulla glicemia. La elevazione del tasso glicemico, indipendentemente dalle variazioni nel metabolismo degli zuccheri per azioni dirette sugli organi ad esso deputati, si potrebbe riferire al complesso quadro di agitazione vasomotoria periferica. Avemmo anche, dopo atropina, una notevole miosi; ciò vale come conferma delle disordinate reazioni vegetative del soggetto. Sarebbe fuori luogo ricercare una interpetrazione analitica di questi fatti, in quanto si sarebbe certo tratti in errori od in arbitrarie illazioni.

Prove con istamina.

Curva N. 8 (Caso I) (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	62	24	0,81	23
Dopo 15'	93	38	0,90	25
Dopo 30'	80	31	1,00	27
Dopo 45'	64	22	0,85	22,5

L'inferma dopo istamina ha avuto senso di calore al volto ed agli arti; aumento dell'eccitazione psichica, senso di oppressione precordiale e dispnea. Palpitazione cardiaca e miosi. Le estremità distali sono rimaste però torpide e fredde; forte sudorazione diffusa. Colorito rosso acceso del volto. Tali fatti sono andati risolvendosi dopo circa 20'.

In questo soggetto, torpido alla reazione adrenalinica, l'istamina ha prodotto invece notevole squilibrio, dando netta dimostrazione di un'ipereccitabilità regionale vascolare, attraverso alla vasodilatazione intensa con senso di calore diffuso, con sudorazione e tachicardia assai spiccata, che forse è anche da considerarsi secondaria alla vasodilatazione.

L'iperglicemia sensibile, che non può riferirsi a stimolo vagale, può tuttavia deporre per uno stato di alterato equilibrio neuro-vegetativo nella innervazione del pancreas e del fegato.

La lattacidemia ha seguito le variazioni della glicemia, salendo fino al 30° (22,5-27 mgr. %); ciò non corrisponde a quanto vidi, di regola, avvenire in condizioni normali. L'iperlattacidemia da istamina può avere una spiegazione nel caso particolare: la donna ha una spiccata angioipotonia; ed una imperfetta ossidazione periferica può facilmente sussistere: ci sembra meno probabile un difettoso processo di resintesi epatica.

L'aumento del numero dei respiri può riferirsi ad ipereccitabilità parasimpatica riflessa o a diretta eccitazione bulbare.

Curva N. 9 (Caso V):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	72	16	0,96	17
Dopo 15'	130	20	0,84	13
Dopo 30'	88	18	1,11	15,5
Dopo 45'	80	18	0,93	13

L'iniezione di istamina fu seguita da violenta crisi vasomotoria. Rossore del volto. Estremità degli arti superiori ed inferiori freddissime. Senso di ambascia, di soffocazione, agitazione psichica. L'infermo, cianotico, agitatissimo, vuol levarsi dal letto. Dopo pochi secondi dall'iniezione già le pulsazioni sono di 150 al minuto. Polso piccolo e frequente, piuttosto ipoteso. Tali fatti si vanno gradatamente attenuando al 30'.

In questo caso, l'istamina ha provocato una reazione violentissima, fin da pochi secondi dopo l'iniezione; d'un tratto il p., prima relativamente tranquillo, ha avuto arrossamento del volto che in breve si è fatto cianotico, forte sudorazione, diminuzione della tensione arteriosa, ed ingente tachicardia. Tali fatti si sono accompagnati con vivissima agitazione psichica e senso di soffocazione. Il polso, dopo 2' dall'iniezione, era salito da 72 a 140. Scarsissime le modificazioni del respiro.

Fu invece notevole la elevazione della glicemia al 30' (da 0,96 ad 1,11 %), preceduta però al 15' da discesa a 0,84 per mille. La lattacidemia non ha avuto l'aumento che era da attendersi da così vivace reazione. È da domandarsi se si sia trattato di mancata produzione o di aumento della resintesi e dell'ossidazione; la curva glicemica alta potrebbe essere il segno di un compenso alle aumentate combustioni periferiche che porterebbero alla disgregazione in CO_2 e H_2O anche grandi quantità di acido lattico. Ma è però probabile che si sia avuta una dissociazione fra la immissione in circolo del glucosio e la glicolisi e che quest'ultima sia stata difettosa rispetto alla mobilizzazione dello zucchero.

Complessivamente si sono avute in questo caso prove di evidente disfunzione neurovegetativa; l'azione parasimpaticotropa del farmaco si è spostata dalla norma e si sono avuti segni molteplici di labilità duplice, vagale e simpatica.

Curva N. 10 (Caso II):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	96	32	0,93	28
Dopo 15'	96	32	0,85	19
Dopo 30'	92	30	0,79	20
Dopo 45'	80	30	0,81	32

L'infermo dopo cinque minuti dall'introduzione di istamina, ha avuto disturbi imponenti che durarono circa un'ora; la fortissima cefalea perdurò per tutta la giornata. Sudorazione, vampe di calore, tremore interno. Fenomeno vasomotori spiccati, rossore del volto; chiazze iperemiche sugli arti. Nausea ed anoressia.

Nella inferma basedowoide, ipereccitabile, facile ai disordini vasomotori, contrasta con la descritta vivace reazione vasale una netta azione inibitrice esplicatasi sul polso, sulla lattacidemia e sulla glicemia. Infatti si è avuta netta diminuzione delle tre curve.

In questo caso non possiamo attribuire grande importanza all'alterato ricambio periferico e alle difficoltate ossidazioni, tipiche degli ipertiroidei, le quali invece, potrebbero spiegare, secondo Perger, Calabresi e Schwarz le reazioni iperlattacidemiche da istamina da essi notate. Non possiamo ammettere con certezza che esistano, nel caso particolare, alterazioni del sangue e dei tessuti a tipo basedowoide: la spiegazione dei fatti va invece probabilmente cercata in una attività istaminica normale in quanto vagotropa, ma particolarmente esasperata, con iperinsulinemia ed aumento della resintesi

epatica; nella inferma ipereccitabile, se non si è rivelata una reazione tipicamente erronea al farmaco, risalta però una reazione di intensità realmente non comune attraverso la spiccata ipolattacidemia e ipoglicemia.

Per quanto il quadro neurovegetativo dell'inferma presenti tutti i caratteri della ipereccitabilità simpatica, e una spiccata iperestesia della costellazione ormonica tireo-surrenale, la prova con istamina ci concede di rilevare una probabile iperestesia globale attraverso una peculiare risposta insulinica, o meglio parasimpatica, pronta e vivacissima. Del resto, anche l'assenza di un aumento sensibile del M. B. in questa paziente ci dice che più che di una basedowiana o di una basedowoide, qui si tratta di una stigmatizzata vegetativa, secondo l'espressione di Bergmann.

Prove con pilocarpina.

Curva N. 11 (Caso I) (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	68	25	0,85	35,5
Dopo 15'	56	25	0,88	22
Dopo 30'	80	32	0,90	26
Dopo 45'	72	32	0,93	29,5

L'inferma dopo 15' ha senso di torpore, sonnolenza, freddo aumentato alle estremità che si sono fatte ancor più cianotiche. Caldo e madido di sudore è invece il tronco. Nausea e salivazione abbondante. Astenia e martellamento alle tempie; polso ipoteso. Dopo 30' i disturbi sono ancora in aumento: cianosi diffusa al volto e sopore.

Al termine della prova si pratica l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina e l'inferma resta presto sollevata.

L'innalzamento della glicemia, modico ma abbastanza netto, ci ricorda l'ipotesi di Francaviglia il quale ammette che la pilocarpina possa indurre un aumento della glicemia per eccitazione vagale delle terminazioni intraepatiche; ma questo contrasta con quanto più comunemente si sa sul significato delle diverse azioni neurovegetative, per cui sappiamo presiedere il vago ai fenomeni anabolici ed il simpatico ai catabolici, secondo la legge di Gaskell.

È forse da pensare piuttosto che la pilocarpina aggravi il quadro fondamentale di torpide attività di elaborazione e di consumo che caratterizza, dal punto di vista biochimico la inferma in questione. Infatti la brusca e netta caduta della latticemia può significare una diminuzione dei processi di scissione del glucosio ematico o tissurale eventualmente congiunta ad una ridotta mobilizzazione del glicogeno epatico; nella fase successiva, espressione dell'azione difasica esercitata dal farmaco, il tasso glicemico si innalza mentre l'alta lattacidemia significa più attiva scissione di zuccheri. E si deve perciò pensare ad una mobilizzazione del glicogene che porta tanto zucchero in circolo da elevare sensibilmente il livello glicemico nonostante le attive ossidazioni. Si è dunque di fronte a due fasi opposte; in una prima fase, che è di rallentate attività cataboliche, si vedono esagerate le peculiarità di orientamento proprie dell'inferma in condizioni indifferenti; nell'altra invece si ha una reazione di catabolismo esaltato che difficilmente si può conciliare con un puro concetto di braditrofismo. È da aggiungere perciò al concetto di torpidità quello di labilità.

Sono d'altra parte anche da prendere in considerazione le alterazioni di circolo e di ossigenazione alla periferia per le quali è dato anche di pensare

a un difetto delle normali attività periferiche di totale combustione dell'acido lattico, od anche ad una insufficienza della resintesi. La stessa depressione iniziale della latticemia potrebbe ascriversi ad una eventuale inibizione del metabolismo cellulare, che portasse fino alla ritenzione dello stesso acido lattico per un tempo più o meno lungo.

Curva N. 12 (Caso III):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	60	20	0,71	34
Dopo 15'	76	20	0,61	23
Dopo 30'	80	18	0,75	26
Dopo 45'	72	16	0,75	16,5

Dopo 15' dall'introduzione della pilocarpina si è avuto lieve senso di calore al volto, modica salivazione; invece è aumentato il senso di freddo alle estremità; in complesso disturbi subiettivi scarsissimi.

In questa ammalata con note di deficit simpatico, ipotesa, ipotiroidea, torpida, viene confermata l'azione anfotropa della pilocarpina, già rivelatasi in condizioni normali. Si ha infatti un aumento del numero delle pulsazioni, abbassamento iniziale ed aumento finale della glicemia, netto abbassamento della lattacidemia. Come nel caso precedente, anche qui si nota una lattacidemia basale assai elevata; e in ambedue questi soggetti, pur con differenze cliniche notevoli, risalta lo stesso quadro di angioipotonia, con estremità cianotiche e sempre fredde e spiccato torpore del circolo distale.

Anche qui non è fuori luogo riferire, almeno in parte, tale aumento del tasso latticemico ai diversi fattori invocati per l'altra osservazione. L'abbassamento brusco della latticemia coincide con la variazione omologa del tasso glicemico. Un basso livello iniziale della glicemia può imputarsi a deficit simpatico unito con l'ipertono vagale. Tale disquilibrio ha avuto la sua naturale accentuazione col farmaco vagotropo; dopo 30' la glicemia si è però nuovamente elevata.

Curva N. 13 (Caso II):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	80	28	1,11	32
Dopo 15'	80	28	1,05	25
Dopo 30'	88	28	1,04	26
Dopo 45'	92	28	0,95	31

Si trattava in questo caso di una predominanza simpatica evidente; si era quindi in condizioni del tutto opposte alle precedenti; e la pilocarpina ha dato disturbi assai meno spiccati: dopo 10' l'inferma ha avuto forte arrossamento del volto accompagnato da scialorrea e da cefalea passeggere.

Furono assai alte la glicemia e lattacidemia basali; la lattacidemia, dopo una netta diminuzione si è riportata ai valori iniziali; ciò può far pensare ad un primo regolare eccitamento vagale (iperglicogenogenesi-ipoglicemia-ipolattacidemia per più attiva resintesi epatica), corretto in seguito da un pronto ristabilirsi della lattacidemia base per rapida ripresa dei processi ossidativi, a spese del composto superiore (glucosio). La glicemia terminale è particolarmente bassa, relativamente alla lattacidemia normalizzata: pertanto le

due curve si presentano del tutto opposte dal quindicesimo al quarantacinquesimo minuto.

In realtà la dissociazione fra le due curve nella fase terminale è anche qui indice del mancato parallelismo fra la glicogenolisi e la glicolisi; e pertanto della facile incoordinazione tra i due processi che spesso pare rivelarsi nei soggetti distonici.

PROVE CON ACETILCOLINA.

Curva N. 14 (Caso I) (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	66	22	0,85	25
Dopo 15'	68	24	1,00	16
Dopo 30'	68	28	1,00	14
Dopo 45'	68	24	0,71	13

Dopo l'iniezione del farmaco le estremità sono rimaste fredde e torpide; vampe di calore al volto si ebbero dopo il ventesimo minuto; in seguito è sopravvenuto senso di benessere e tendenza al sopore. Il farmaco vasodilatante ha insomma portato un lieve miglioramento della circolazione cutanea, senza potere, naturalmente, modificare il terreno già eccessivamente colpito; infatti il circolo distale della mano e del piede non è stato modificato. Non si è avuta una sensibile modificazione del polso, che si è solo presentato un po' aumentato di frequenza.

Uno squilibrio del sistema nervoso vegetativo è rivelato dalla curva glicemica, che si è elevata dopo 15' ed è restata aumentata fino al trentesimo minuto; tuttavia forse tale elevazione glicemica è da considerarsi solo quale primo tempo di una reazione che si è manifestata poi nettamente ipoglicemizzante. Ciò, stando alle opinioni correnti, può deporre appunto per iniziale ipofunzione vagale con forte predominio di attività simpatiche, seguito rapidamente da azione vagotropa e rapido stimolo alla resintesi.

Con questo non concorda apparentemente il regolare pronto abbassamento del tasso lattacidemico; ma va tenuta presente l'azione vasodilatante dell'acetilcolina, che nel caso attuale può giustificare la pronta e rapida discesa della curva, inizialmente alta per lo stato di difficile circolo periferico e anossiemia.

Non deve meravigliare un così diverso atteggiamento di sensibilità neurovegetativa in territori così diversi tra loro e quasi indipendenti, quali l'innervazione epatica e l'innervazione del circolo periferico; del resto la malattia di Raynaud è caratterizzata da spasmi arteriolari periferici con angioipotonia capillare e venosa, nei quali ha probabilmente gran peso la disfunzione simpatica.

Anche in questa prova è netta la dissociazione tra curva glicemica e lattacidemia.

Curva N. 15 (Caso VI) (edema angio-neurotico di Quincke):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	64	16	0,78	27
Dopo 15'	64	15	0,90	30
Dopo 30'	60	13	0,93	23
Dopo 45'	60	15	0,90	21,5

Scarsi furono i disturbi subiettivi. Respiri meno frequenti, un po' irregolari, profondi. Il polso dopo 15' è aumentato nettamente di tensione.

La glicemia e la lattacidemia, nel primo tempo della prova subirono una concorde elevazione; anche qui, come nel caso precedente, sono denunciate influenze paradossali sui poteri di resintesi epatica e quindi sui meccanismi neurovegetativi di regolazione del ricambio zuccherino. Sappiamo del resto che l'edema angioneurotico si associa con disfunzioni parasimpatiche complesse e che nella sua patogenesi sono state riconosciute varie spine irritative a carico del tubo digerente, e specialmente alterazioni epatiche che si erigono a causa di tossicosi (Galdi).

Indubbiamente il p. presenta uno stato organizzato e non regredibile di alterata circolazione periferica ed un lieve squilibrio termico è sufficiente a scatenare un rapido turgore delle mani e delle palpebre. Nella complessa sindrome non è errato forse riferirsi contemporaneamente alla ipervagotonia e alla ipotonia con facile esauribilità del simpatico. Lo stimolo, che suole ammettersi vagotropo, ha nel nostro infermo destato un'eccitazione pronta della sfera simpatica, tradottasi in un'ipertensione arteriosa; così l'esaltata funzionalità simpatica potrebbe anche concorrere a spiegare una iperglicemia e iperlattacidemia iniziali attribuibili a iperglicogenolisi.

Dopo 45' ancora si ha netto aumento della curva glicemica, mentre la lattacidemia è discesa al disotto del livello iniziale: non si può quindi concludere per una ripresa della resintesi la quale importerebbe un abbassamento del tasso latticemico e glicemico concomitanti; si deve pensare che, esauritasi la fase di paradossale eccitazione simpatica, si sia avuta una netta riduzione delle attività di glicogenolisi, mentre non si è di pari passo affievolita la produzione di acido lattico. Anche in questo caso, dunque, in una certa fase, che è proprio quella che seguirebbe all'esaurimento dello stimolo catabolico, si ha una dissociazione distonica tra glicemia e lattacidemia.

Curva N. 16 (Caso III):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	60	20	0,75	24
Dopo 15'	60	20	0,86	21
Dopo 30'	60	20	0,80	24
Dopo 45'	60	20	0,74	23

Non vi fu alcun particolare disturbo subiettivo; le estremità restarono fredde e tutte le reazioni torpide. È da notare l'assoluta immobilità dei valori del polso e del respiro.

Il tasso lattacidemico ha accennato ad abbassarsi lievemente al 15° minuto, ma si è riportato alla cifra iniziale al 30°. Invece la glicemia si è elevata al 15°, scendendo poi gradualmente al livello primitivo.

Possiamo nel complesso mettere in evidenza un netto torpore reattivo al farmaco, il quale ha esplicato un'azione scarsa e poco duratura. La glicemia ha avuto il comportamento dei due casi precedenti, che contrasta con quanto fu visto in condizioni normali. Anche qui il fenomeno coincide con l'orientamento parasimpatico del soggetto e, in realtà, molti punti di contatto si possono, anche clinicamente notare tra il caso I ed il caso III; la ipotonia vascolare, spiccata e predominante nel morbo di Raynaud, fa certo anche qui parte del quadro; anche qui le mani della paziente sono sempre cianotiche e ipotermiche e bassa è la pressione arteriosa; torpidi sono infine tutti i riflessi psichici, nervosi e neurovegetativi. Tuttavia, mentre nel sog-

getto precedente è più spiccata l'alterazione locale (sincope, asfissia, cancrena), ed è invece più arduo il voler risalire ad alterazioni ormoniche precise, in questo caso si ha un prevalere del generale turbamento neuro-ormonico, con minori manifestazioni locali a carico del circolo.

Il tasso glicemico costantemente basso a digiuno depone, d'altra parte, per una iperfunzione insulare di origine vagale; se infine si considerano le nausee ed il vomito che l'inferma di frequente presenta, si aggiungerà un'altra pennellata al quadro vagale.

Il decorso incerto della curva glicemica, che nel complesso è stata alta non ci permette di emettere giudizi categorici circa l'azione del farmaco su di essa: non è infatti conveniente spingersi ad interpretazioni azzardate e premature. Ma in tutti i soggetti presi in esame esistono analogie di squilibrio neuro-vegetativo con predominio parasimpatico e concordi labilità vascolari; l'azione dell'acetilcolina sul ricambio idrocarbonato si è in tutti questi casi nettamente discostata da quella che io potei rilevare nel sano, ove sempre conseguì abbassamento delle curve glicemica e lattacidemica. Ma anche dall'attenta valutazione dei dati clinici sono da ammettersi in questi tre pazienti notevoli alterazioni nel ricambio degli zuccheri: il caso VI presenta grandi oscillazioni della glicemia a digiuno, nel morbo di Raynaud riconoscemmo probabile una disfunzione epatica, nel caso III, infine, si è rivelato un livello glicemico costantemente basso. Abbiamo quindi condizioni sufficienti per giustificare in ognuno di questi casi reazioni glicemiche e lattacidemiche concordi nella loro irregolarità.

Prove con ergotamina.

Curva N. 17 (Caso I) (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	72	24	0,83	20
Dopo 15'	64	20	0,81	22
Dopo 30'	64	20	1,20	16
Dopo 45'	52	20	1,30	15,5

Dopo 30' il respiro dell'inferma si presenta aritmico e irregolare. Furono scarsi i disturbi subiettivi; non nausea; lieve cefalea.

La curva glicemica si presentò particolarmente alta sul livello iniziale, dopo il fugace primitivo abbassamento; in seguito il regolare ricambio idrocarbonato è apparso profondamente turbato da un forte predominio di attività evidentemente simpatiche: è infatti necessario ammettere in questa fase una iperglicogenolisi ed un'ampia mobilizzazione delle riserve idrocarbonate. Il comportamento della curva lattacidemica che presentò invece un lieve aumento iniziale per poi discendere stabilmente sotto alla norma, può essere giustificato da una immediata resintesi alla periferia per opera del muscolo stesso e dei tessuti, entrati in fase di superlavoro, per restituire il glicogeno distrutto nella contrazione.

Nella seconda fase la glicemia si innalza notevolmente fin quasi a raddoppiare il tenore in zucchero del sangue; e tale innalzamento coincide, come si vede chiaramente nell'espressione grafica della prova (vedi grafico n. 2), con la discesa della curva lattacidemica. L'alta glicemia non può non attribuirsi ad iperglicogenolisi per un'abnorme eccitazione simpatica, mentre la

depressione della latticemia resta di più dubbia interpretazione. Comunque devesi ricordare che in condizioni normali, se non vi fu sempre accordo nell'elevazione o nell'abbassamento dei valori, sia glicemici che latticemici, tuttavia le due curve risultarono sempre concordi nei loro rapporti reciproci; quindi anche in questo caso possiamo ritenere che la distonia neuro-vegetativa sia tradita non solo dalla vivace reazione iperglicemica, ma anche, ed in modo particolare, dalla netta dissociazione tra curva glicemica e lattacidemica.

Curva N. 18 (Caso VI) (edema angioneurotico di Quincke):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	78	16	1,11	32,5
Dopo 15'	60	16	1,03	29
Dopo 30'	88	16	1,00	29,5
Dopo 45'	64	16	1,20	40

Seguirono all'ergotamina solo scarsissimi fatti subiettivi e obiettivi; non nausea, nè vomito. Le estremità si fecero un po' ipotermiche.

In questo soggetto che si trovava in uno stato di forte torpore reattivo, nel primo periodo della prova l'ergotamina ha realmente dimostrato una evidente azione simpatico-paralitica; con il netto rallentamento del polso, coincise infatti, fino al trentesimo minuto, la diminuzione della glicemia e della lattacidemia. L'azione finale è invece risultata opposta, essendosi poi notate iperglicemia ed iperlattacidemia, onde la curva, considerata nella fase terminale, rivelerebbe piuttosto una paradossale risposta di ipertono simpatico.

I valori glicemici e lattacidemici iniziali erano piuttosto elevati; già dissi che in questo soggetto il tasso glicemico a digiuno spazia entro limiti assai ampi e già mi sono intrattenuto a criticare l'elevato contenuto in acido lattico del sangue riferendolo al difficoltato circolo e alla diminuita ossigenazione periferica.

L'infermo all'inizio della prova è stato colto in una fase di iperglicemia e iperlattacidemia che potrebbero denunciare corrispondenti attività di iperglicogenolisi e iperglicolisi; successivamente si è però avuta una brusca reazione opposta, dovuta presumibilmente a prevalenza vagale, analogamente a quanto si è visto nella prova N. 17; il profondo disturbo del ricambio idrocarbonato, anche a carico del prodotto intermedio, fa pensare che realmente l'azione dell'ergotamina sia assai complessa e che in essa di regola partecipino tanto l'inibizione del simpatico quanto l'eccitazione del vago, come affermerebbero gli studi più recenti (Bufano, Bucciardi, Pacifico, Moretti).

Nella prima fase di azione simpatico-paralitica si è certo avuta un'insufficiente glicogenolisi e la distonia neuro-vegetativa è qui dimostrata dallo stridente contrasto delle due fasi, per cui il carattere difasico dell'azione farmacologica viene ad essere singolarmente esasperato. Manca ogni dissociazione tra glicemia e lattacidemia; ma domina in questa osservazione la reazione terminale che, a mio parere, depone per un periodo di erroneo esaltamento funzionale della polarità simpatica. Ed una conferma di questo mio asserto può essere trovata nella iperglicemia e nell'iperlattacidemia iniziali già sopra denunciate. Del resto caratterizzano la distonia questi periodi ca-

pricciosamente avvicendantisi di iperestesie vegetative a polarità opposte od anfotrope.

Curva N. 19 (Caso IV):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	92	20	0,80	15
Dopo 15'	88	20	0,80	15
Dopo 30'	80	18	1,60	15
Dopo 45'	80	18	1,53	15,5

La tensione del polso diminuì notevolmente dopo 30', mentre i disturbi subiettivi, dapprima modici, vennero accentuandosi. Essi furono principalmente rappresentati da lieve cefalea, con senso di vertigine; da astenia profonda, da senso di vuoto interno con crampi viscerali, da nausea e da anoressia.

Il gynergen ha qui confermata la labilità vago-simpatica già notata. La glicemia si è innalzata bruscamente ed è rimasta elevata a livelli particolarmente alti. La latticemia ha pure subito una rapida elevazione ma è ritornata stabilmente alla norma al trentesimo minuto.

Anche queste reazioni non possono essere riferite ad una pura paralisi del simpatico. Tutto induce ad ammettere che attraverso le esperienze fatte, venga ad essere confermata una complessa azione dell'ergotamina negli orientamenti vagali, siano essi piuttosto vagotonici o simpaticolabili o distonici; tale azione sarebbe caratterizzata non solo da inibizione simpatica, secondo le nozioni comuni, ma anche da una diminuzione del tono della sezione vegetativa opposta; sarebbe quindi convalidata l'ipotesi di un'azione paralizzante generica sul sistema nervoso vegetativo da parte dell'ergotamina. Anche la valutazione dei rapporti reciproci tra le curve glicemica e lattacidemica sono, nel caso particolare, tali da confermare i nostri asserti; ad una fase di concorde elevazione particolarmente forte, è seguita una fase in cui la glicemia è rimasta alta mentre la latticemia è discesa ai valori iniziali; pare quindi di potere ammettere una dissociazione evidente tra glicogenolisi e glicolisi.

PROVE CON SOLO CARICO DI LATTATO SODICO.

Curva N. 20 (Caso I) (morbo di Raynaud):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	68	22	0,86	13
Dopo 15'	120	28	1,10	16,5
Dopo 30'	110	28	0,90	16
Dopo 45'	90	25	0,90	13

Dopo l'iniezione del carico l'inferma ha avuto grande agitazione, il polso si è presentato piccolo, frequente ed ipoteso. Durante tutta la giornata l'arto superiore ha presentato spiccata tumefazione e reazione locale dolorosa lungo le vene del gomito.

Curva N. 21 (Caso VI) (edema angioneurotico di Quincke):

	Puls.	Resp.	Glic. (gr. ‰)	Lattacidemia (mgr. %)
A digiuno	75	18	0,80	5
Dopo 15'	78	18	0,85	15,5
Dopo 30'	74	18	0,95	14
Dopo 45'	75	18	0,98	11

L'infermo dopo l'introduzione del carico non presentò notevoli disturbi subiettivi od obiettivi.

Non starò a ripetere quanto già dissi a proposito delle ragioni che mi distolsero dall'uso sistematico del carico di lattato sodico nelle mie prove. In questi due soli casi ho però voluto sperimentare gli effetti del solo carico, senza stimolo farmaco-dinamico.

Nel primo caso, cioè nella malattia di Raynaud, la introduzione del sale per via intravenosa provocò notevoli disturbi generali e locali; essi furono principalmente cefalea, con vampe di calore al volto, polso piccolo, frequente ed ipoteso, tanto che ricorsi all'uso immediato di cardiocinetici; per diversi giorni residuò forte risentimento doloroso lungo le vene del braccio corrispondente alla sede di introduzione del carico salino.

Tanto la curva glicemica che la curva lattacidemica si innalzarono notevolmente per tornare ai valori iniziali solo al termine della prova; ma più rapida e spiccata fu l'elevazione del tasso glicemico, e più pronto il ritorno alla norma.

Nel secondo caso, edema angioneurotico, l'infermo non ebbe invece alcun disturbo apparente; scarse furono le modificazioni del polso e dello stato generale, mentre la lattacidemia salì notevolmente dopo soli 15 minuti; e al termine della prova la fase discendente della parabola non aveva ancora riportato il tasso lattacidemico al livello iniziale. Tale ritardo nella discesa ai valori normali è stato ancora più evidente nei riguardi della glicemia che andò sempre progressivamente aumentando fino al quarantacinquesimo minuto.

Se consideriamo tali risultati notiamo subito in ambedue le prove una sconcordanza tra la curva glicemica e la lattacidemica. I due soggetti hanno reagito con diversa energia allo stesso stimolo; nel primo caso la vivace reazione al carico ed il comportamento delle curve indurrebbero a credere che il fegato abbia risposto abbastanza prontamente allo stimolo; se infatti, con Hesse ed Havemann, riteniamo che il fegato debba prontamente intervenire per resintetizzare l'acido lattico derivato dal lattato sodico, possiamo qui vedere, nel pronto riassesto della glicemia e della lattacidemia, un segno di tale attività di resintesi. Ma forse una azione di pronto anabolismo contrasta con la troppo rapida e poco duratura ascesa della glicemia: è infatti discutibile che il fegato possa in sì breve tempo avere compiuto la sintesi dell'acido lattico e la successiva eliminazione di glicogeno, trasformato in glucosio; contro una trasformazione così rapida sta la lentezza anabolica e catabolica dell'inferma, già più volte messa in rilievo. Ci si deve forse con maggior probabilità riferire ad una attività conseguente al disordine dato dal carico ed esplicatosi in modo peculiare sul sistema nervoso vegetativo epatico, con uno stimolo catabolico di eccitazione simpatica. Un certo grado di insufficienza dei poteri di resintesi può esser rivelato dalla lenta discesa della curva latticemica; infatti in condizioni normali, alla introduzione del carico di lattato sodico per via endovenosa seguono meno elevate reazioni iperlattacidemiche, che tendono ad estinguersi del tutto dopo 20 minuti (Adler e Lange).

Nell'angioneurotico invece il carico non suscitò nessuna particolare reazione apparente. La lattacidemia iniziale era particolarmente bassa, ad un livello non mai notato in nessun'altra prova; nella prima fase della curva la glicemia sale rapidamente con scarso aumento della glicemia; successivamente, con l'iniziarsi delle attività di eliminazione dell'acido lattico circolante in eccesso, si ha il progressivo aumento della glicemia. Qui i processi

di glicogenolisi e di resintesi dell'acido lattico sembrano concordi negli ultimi 30' della prova e possono interpretarsi logicamente come concatenati tra loro in un ben inteso processo di difesa reattiva. Si nota però anche in questo caso un certo ritardo nella reazione epatica di resintesi, che anzi si rivela più grave del precedente attraverso il comportamento della curva lattacidemica.

Concludendo possiamo dire che anche la prova col solo carico ha rivelato nei due soggetti torpide reazioni di resintesi; nel primo caso si assommerebbe la prova di una più vasta labilità, attraverso una esaltata reazione simpatica di glicogenolisi.

Considerazioni.

Le ricerche da me condotte, osservate nel loro insieme, si prestano a considerazioni di notevole interesse. Una prima constatazione risulta dall'esame comparativo dei valori della lattacidemia a digiuno in condizioni normali da un lato e nei distonici neurovegetativi dall'altro; mentre nel precedente studio ebbi modo di ottenere valori oscillanti tra i 10 e i 25 mgr. %, nelle distonie prese finora in considerazione il tasso lattacidemico a digiuno ha presentato variazioni entro limiti notevolmente più ampi. Nelle prove ora esposte la lattacidemia ha infatti oscillato fra i 5 e i 34 mgr. %. Questa osservazione, messa in rapporto con le più ampie variazioni della lattacidemia in seguito agli stimoli farmaco-dinamici, che prenderò in esame fra breve, può confermare l'ipotesi che tale ampia variabilità di atteggiamenti sia espressione di distonia.

Se ci fermiamo a considerare le modificazioni indotte dai farmaci vegetativi sulla lattacidemia, scaturisce facile ed incontrovertibile l'osservazione che tali reazioni sono profondamente diverse nell'individuo normale e nel distonico; nelle precedenti ricerche già citate io potei infatti vedere che le sostanze vegetative esercitano sul livello latticemico, influenze che possono considerarsi bene coordinabili alle loro riconosciute azioni di eccitazione o di paralisi sull'una o sull'altra sezione del sistema nervoso di vita vegetativa. Le differenze che da caso a caso si sono potute rilevare dipendono infatti dalla minore specificità di alcuni farmaci i quali inducono complesse modificazioni nell'equilibrio vegetativo, sia viscerale che somatico (alterazioni del tono vasale periferico), o anche, magari, sono imputabili alle immancabili varianti legate alla personalità di ogni soggetto. Può infatti dirsi che ad ogni individuo deve riconoscersi un particolare equilibrio neuro-vegetativo e che è impossibile concepire una vita nervosa vegetativa la quale, sotto i molteplici stimoli non riveli qualche particolare labilità; onde tra l'individuo considerato normale ed il distonico conclamato vi è tutta una serie intermedia di gradi successivi che si traducono in possibili varianti di reazioni farmacodinamiche, le quali non sono strettamente normali e tuttavia ancora non si possono fare rientrare nel perimetro della patologia neuro-vegetativa.

Cercherò adesso di raccogliere in una breve sintesi i principali tipi di reazione latticemica presentatisi nelle prove esposte; tenendo sempre presente il comportamento delle curve ottenute in condizioni normali, porrò in rilievo alcuni atteggiamenti del tutto opposti osservati con grande frequenza nelle distonie, specialmente nei riguardi del rapporto reciproco tra glicemia e lattacidemia. In tutte queste considerazioni mi limiterò a commentare i dati

raccolti nell'insieme delle prove, insistendo più sui fatti che sulle ipotesi, senza voler fissare entro schemi troppo esatti i diversi aspetti delle reazioni glicemiche e lattacidemiche, il che non potrebbe che allontanarci dalla giusta valutazione dei reperti.

Dirò in primo luogo che in alcuni individui, nei quali tuttavia si avevano note di torpore umorale, con lentezza alle reazioni e ai diversi stimoli, sia emozionali, sia meccanici, sia farmacodinamici, le variazioni lattacidemiche non furono sempre concordi con questo carattere di ottusa reattività. Anzi mi pare importante il fatto che mentre alcune sostanze non riuscivano a indurre variazioni sensibili a carico della lattacidemia, la curva latticemica conseguente alla introduzione di qualche altra sostanza accusava una reattività particolarmente esaltata, la quale doveva ritenersi particolarmente circoscritta alle influenze di quel determinato stimolo. Poteva quasi argomentarsi che nel tono di generale ipoestesia vegetativa si dovessero riconoscere alcune lacunari ipereccitabilità, che avrebbero dovuto interessare solo un qualche particolare congegno del ricambio dell'acido lattico. Tale congegno sarebbe stato influenzabile da una determinata sostanza farmacodinamica e non dalle altre, e così a detta sostanza sarebbe stata strettamente legata la possibilità di tradire l'abnorme reazione.

Un esempio di questo comportamento è fornito dalla ammalata affetta da malattia di Raynaud, attraverso il confronto fra le prove N. 2, 8, 15 e le prove N. 11 e 23.

Ripetutamente ebbi ad insistere sul torpore reattivo presentato dalla paziente, accompagnato anche da una peculiare ipotonia psichica e da una scarsa reazione adrenalinica. In essa sempre notai alta lattacidemia basale e la riferii alla insufficienza dei processi ossidativi tissurali ed ematici per il particolare atteggiamento della circolazione distale. Ora, se esaminiamo i risultati delle prove condotte con adrenalina, con atropina e con pilocarpina, vediamo che scarsissima fu la reazione al farmaco eccitante simpatico (anzi la curva è caratterizzata da reazione glicemica paradossa); e che il torpore reattivo fu ancor più spiccato nella prova con atropina, poichè mancò del tutto una reazione glicemica, mentre il tasso lattacidemico subiva modificazioni inapprezzabili. Con la pilocarpina (vedi curva N. 11), se l'inferma ebbe i disturbi subiettivi dati comunemente dal farmaco, spiccò sopra tutto l'azione di depressione e di aumentato torpore con tendenza al sopore. Con tali risultati contrasta invece la notevole reazione prodotta dall'ergotamina, farmaco paralizzante vegetativo, che provocò netto disquilibrio nel ricambio idrocarbonato, specialmente dimostrato dalla incoordinazione rapida e violenta seguita alla introduzione del farmaco (curva N. 17).

La sostanziale diversità tra i due descritti tipi di reazione risulta evidente dal confronto tra i grafici I e II, ove sono rappresentate curve glicemiche e lattacidemiche tipicamente diverse.

In alcuni soggetti sono state uniformemente e concordemente torpide le curve latticemiche ottenute dopo l'azione dei diversi farmaci; in questi casi è evidentemente da invocarsi una globale ipotonia del sistema nervoso vegetativo. Per essi si potrebbe con maggior proprietà adottare la qualifica di ipotonici o di ipoestesici vegetativi anzichè di distonici o di disestesici. È da domandarsi però se la uniforme torpidità debba essere considerata come atteggiamento definitivo capace di stabilmente caratterizzare l'errore di inner-

vazione o se invece non si debba almeno sospettare che per questi individui a fasi di torpidità uniforme possano seguire fasi nelle quali affiorino eventualmente le labilità che sono più caratteristiche dei distonici.

La possibilità di un tale comportamento è del resto rivelata anche nella curva N. 11 che esprime la reazione alla pilocarpina nella malattia di Raynaud: già dissi come questa prova, con le altre citate, deponga per la torpida attività del soggetto; ma nella fase terminale di concorde ascesa della curva glicemica e lattacidemica sembra tradirsi una esaltazione abnorme dei processi catabolici; questa prova, messa in raffronto con le reazioni ottenute nel soggetto con altri stimoli, aggiunge così al concetto di torpidità, nettamente affermato dalle reazioni all'adrenalina e all'atropina, il concetto di labilità neurovegetativa (vedi grafico N. III).

Anche nella curva N. 14, con la scarsa reazione generale all'acetilcolina, si accompagnarono tuttavia i segni di uno squilibrio profondo tra glicogenolisi e glicolisi; si è avuto infatti un netto abbassamento della lattacidemia e una abnorme reazione iperglicemica iniziale, seguita da una brusca caduta della glicemia sotto il livello primitivo (grafico IX).

Anche nel soggetto con edema angioneurotico di Quincke (caso VI), si ebbero in tutte le prove i segni di una notevole ipotonia reattiva; la quale risultò evidente in un altro soggetto (caso III), in cui specialmente l'acetilcolina non dette nessuna modificazione del polso e del respiro inducendo solo scarsissime variazioni glicemiche e lattacidemiche.

Questi tre casi ora citati come particolarmente torpidi agli stimoli vegetativi, presentano analogie cliniche espresse da una concorde labilità del circolo periferico. Dalla cianosi con ipotermia, all'edema e ai fatti di asfissia e cancrena delle estremità, si hanno infatti tutti i graduali passaggi di uno stesso fenomeno patologico.

*
* *

È ormai norma comune che l'ammesso antagonismo tra le due sezioni della vita vegetativa non va più accettato letteralmente e che se un individuo presenta note di ipotonia del simpatico, non si deve in esso per questo ammettere senz'altro un ipertono della sezione vagale. Il primitivo concetto di antagonismo, come ebbi modo di ricordare, è caduto in un semplicismo troppo schematico quando ha voluto raffigurare le due sezioni del sistema nervoso vegetativo come i due piattelli di una bilancia di cui uno deve innalzarsi mentre l'altro si abbassa. Infatti lo studio ulteriore dei disordini neurovegetativi ci ha portato alla conclusione che parasimpatico e simpatico possono essere nello stesso tempo esaltati o depressi; e un esempio di questo fatto, ormai generalmente ammesso, si ha nel Basedow, in cui al distiroidismo si associano condizioni di ipertono simpatico e vagale, e nello stesso diabete mellito, in cui alcuni particolari quadri clinici portano a riconoscere ipotonie globali vagali e simpatiche. D'altra parte, nello stesso individuo è dato di rilevare per un determinato organo una netta prevalenza vagale e per determinati altri distretti o funzioni una chiara ipertonia simpatica; così accade spesso di vedere dei neuro-artritici in cui alla ipervagotonia gastrica con iperacidità e spasmo, si contrappongono crisi angiospastiche specialmente nei territori nervosi, onde l'emicrania. Mi soffermo su questo punto in quanto, nelle mie prove, spesso tanto gli stimoli vagali che i simpatici

furono atti a determinare nello stesso individuo reazioni tanto vivaci e prolungate da doversi ammettere a carico sia dell'una che dell'altra sezione una spiccata sensibilità. Un esempio di questa globale iperestesia è presentata dal caso N. 5, il quale ha presentato reazioni particolarmente intense a tutti gli stimoli vegetativi sperimentati; con adrenalina, con atropina e con ergotamina sempre si ebbe notevole iperlattacidemia e quasi costantemente iperglicemia, sia in seguito al farmaco eccitanti del simpatico, sia dopo introduzione di sostanze, quali l'atropina e l'ergotamina, cui si attribuisce azione inibitrice sul vago e sul simpatico (vedi curve 3, 7, 19 e il grafico IV).

Nella curva N. 14 (qui riprodotta nel grafico V), si ha un interessante esempio di consensuale ipersensibilità reattiva agli stimoli esterni e ai farmacodinamici; in questo caso si manifestò infatti una reazione oltre modo vivace di ipolattacidemia dopo istamina.

Una contemporanea labilità delle due sezioni vegetative è anche da ammettersi nel caso VI.

Su questo terreno di complessa labilità specialmente l'acetilcolina ha esplicato duplice azione e probabilmente un primo eccitamento simpatico rivelato dalla iniziale concorde ascesa del tasso glicemico e latticemico, fu poi seguito da un'azione opposta, particolarmente spiccata nei riguardi della lattacidemia ed espressa dalla diminuzione delle attività di glicolisi e di glicogenolisi. Anche nel caso N. 1, del resto, il gynergen ha messo in evidenza alterne reazioni vagali e simpatiche (curva N. 17). Come ammettere e spiegare in questo soggetto, di regola torpido ad ogni stimolo, l'abnorme reazione iperglicemica, dopo introduzione del farmaco paralizzante vegetativo? Voglio ricordare a questo proposito quanto, di recente, fu osservato avvenire nell'animale; Bufano studiando le modificazioni della lattacidemia nel cane in seguito a stimoli vegetativi, ebbe di regola, sia con pilocarpina, sia con ergotamina, curve piatte sul livello iniziale; allorchè introdusse contemporaneamente i due farmaci trovò sempre curve elevate. Pur non volendo spingermi ad artificiose interpretazioni in un argomento così complesso e male analizzabile, mi pare che le condizioni della prova con ergotamina nella mia ammalata siano in parte riportabili a quelle sperimentali citate; mentre in condizioni normali l'ergotamina indusse scarsissime modificazioni glicemiche e lattacidemiche, nella distonica con segni di torpore reattivo e orientamento vagale si ebbero inattese reazioni vegetative espresse sopra tutto dall'abnorme iperglicemia, assolutamente inattesa e giustificabile solo attraverso un ignoto meccanismo di peculiare affinità del farmaco nel caso in parola.

*
* *

Ma la distonia è stata più spesso e più chiaramente denunciata dalla incoordinazione della risposta allo stimolo. È accaduto di frequente che alla introduzione di uno o dell'altro farmaco seguissero variazioni disordinate, ora di aumento, ora di diminuzione del tasso latticemico e glicemico in maniera che nella stessa curva si potevano distinguere due, tre o più fasi, per le quali era da invocare probabilmente l'avvicendarsi di eccitazioni simpatiche e vagali; si aveva così un quadro di azioni polifasiche tra le quali non era dato di riconoscere con sicurezza l'orientamento fondamentale della reazione. Nè si poteva chiaramente stabilire se l'alternarsi delle varie fasi fosse dato soltanto dall'esercitarsi dell'azione farmacologica in maniera discontinua e in-

termittente su una sola delle due polarità, per cui nelle fasi corrispondenti alle pause si sarebbero innalzate le azioni della polarità vegetativa antagonista. Potevasi infatti pensare anche a delle vere e proprie alternative di stimolazioni dirette esercitate dallo stesso farmaco in una fase sul simpatico ed in altra fase sul vago.

Tuttavia, all'esame critico dei fatti si può per alcuni casi ammettere che debba essersi piuttosto trattato di quest'ultima evenienza e che l'ipertono delle due polarità si sia esplicato in un bilanciarsi di azioni antagoniste derivate dallo stesso stimolo; infatti per gli stessi malati accadeva talora di vedere con qualche altro farmaco prodursi reazioni eccessive puramente vagali o puramente simpatiche.

L'azione difasica netta, ottenuta con bellafolina in un soggetto colitico ed emicranico con probabili labilità vagali e simpatiche, depone appunto per una azione duplice dovuta tanto al farmaco inibitore quanto all'abnorme eccitabilità del sistema vegetativo dell'infermo (grafico VI).

Segni evidenti di reazione difasica sono rappresentati anche in numerose altre prove (curve 1, 5, 10, 17, 18, 11 e grafici II, III, VI, X). Se in pochi casi l'azione fu veramente difasica, cioè se fu rappresentata da due sole opposte oscillazioni del tasso latticemico, come appare nel grafico V, spesso seguirono invece curve polifasiche, nelle quali, come già dissi, è difficile mettere in giusto rilievo l'azione fondamentale del farmaco caso per caso (grafici X-XI).

*
* *

Dall'esame delle curve ottenute risulta chiaro che, quasi di regola, si sono ottenute nei distonici reazioni glicemiche e lattacidemiche che meritano di essere considerate nei loro rapporti reciproci; si è infatti visto, nel maggior numero delle prove condotte, un caratteristico incrociarsi dei due tracciati per l'abbassarsi del livello glicemico e l'innalzarsi del lattacidemico o viceversa. Alcune volte tali dissociazioni si sono presentate in due fasi inverse, in maniera da produrre due incroci per due opposte direzioni di ogni singola curva.

Questo rilievo a me è parso, tra gli altri finora descritti, il più notevole, in quanto consente di stabilire con facilità una condizione distonica che riguarda la capacità di coordinare strettamente i vari momenti di uno stesso ricambio. Nelle condizioni normali di ordinata e valida regolazione vegetativa si è concordemente osservato che lo stimolo, il quale induce una mobilizzazione del glicogeno epatico, determina anche un corrispondente consumo dello zucchero, con conseguente produzione di acido lattico, alla quale d'altra parte deve poi corrispondere un attivato ritmo di combustione di questo prodotto intermediario; così la resintesi reversiva in zucchero, come la totale acidolisi devono equilibrare i rapporti tra livello glicemico e lattacidemico e restituire i valori voluti come normali. Attraverso un tale comportamento delle curve dobbiamo quindi ammettere che sia mancata in questi soggetti la capacità di mantenere coordinate queste diverse attività del ricambio intermedio per cui si sono rivelate particolari labilità riferibili ora all'una ora all'altra fase metabolica.

È naturalmente difficile analizzare sempre nel loro riposto significato queste dissociazioni; però fondatamente si può asserire esser proprio della condizione distonica il prodursi di nette dissociazioni tra curva glicemica e

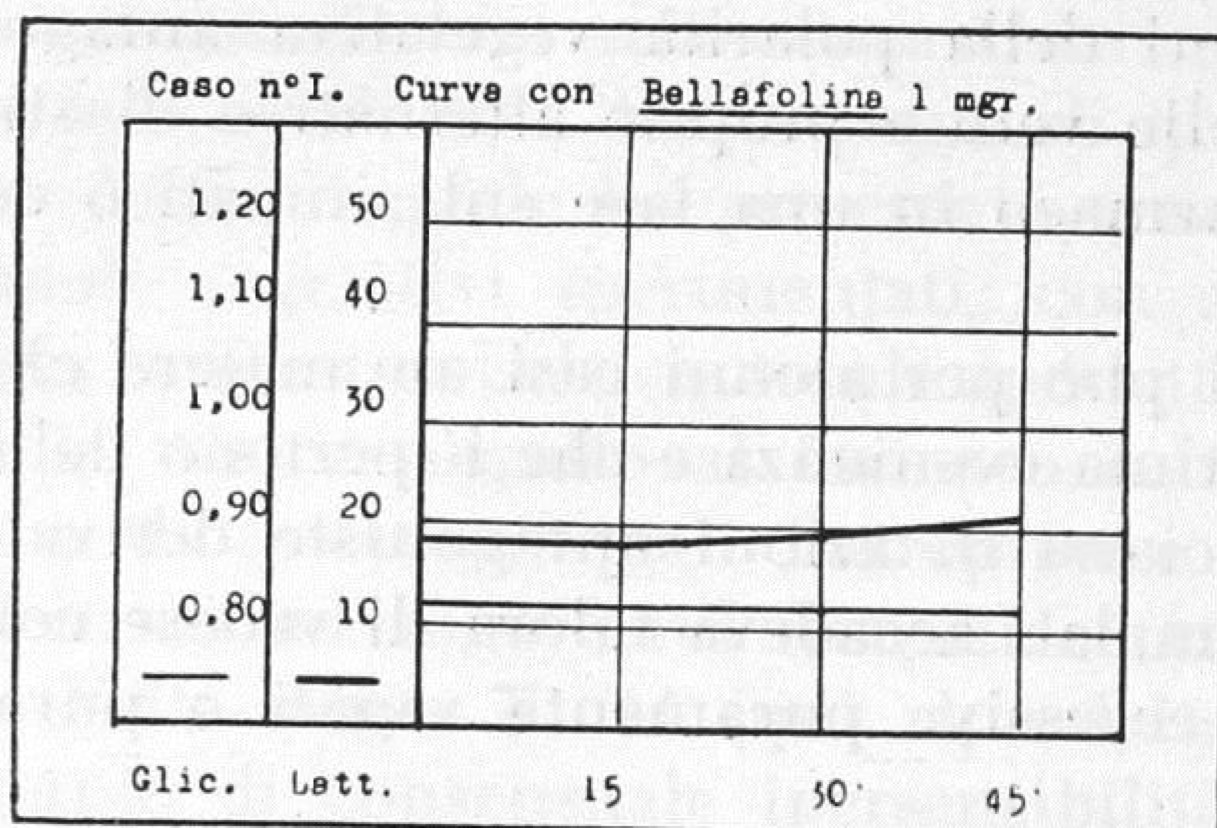


GRAFICO N. 1.

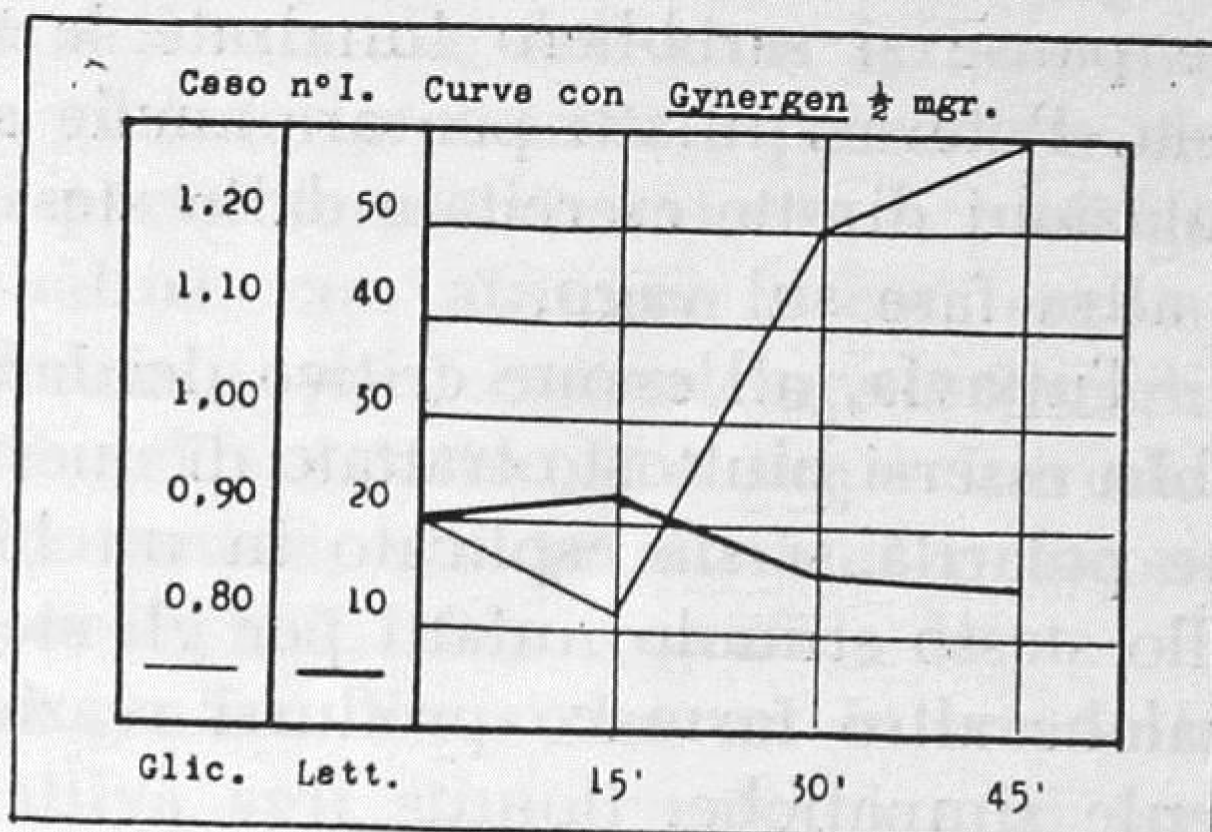


GRAFICO N. 2.

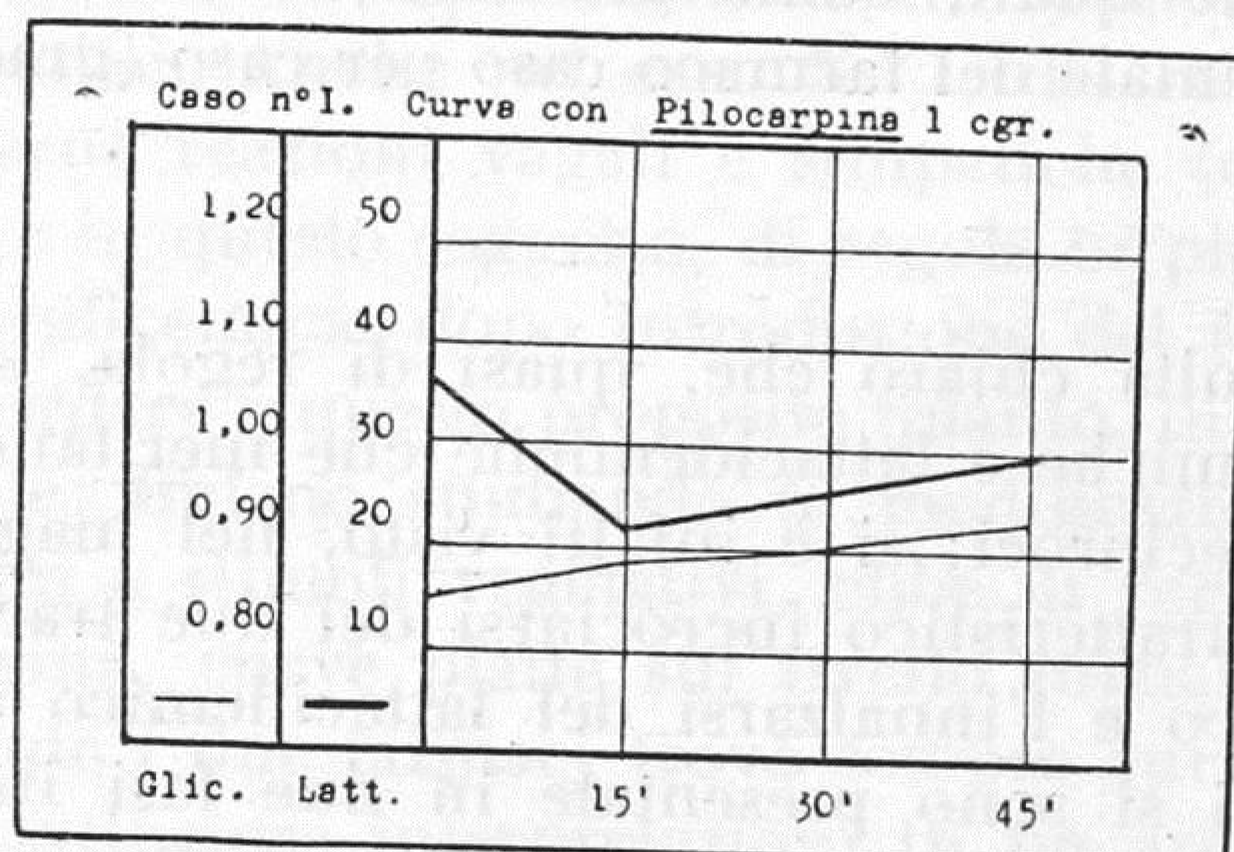


GRAFICO N. 3.

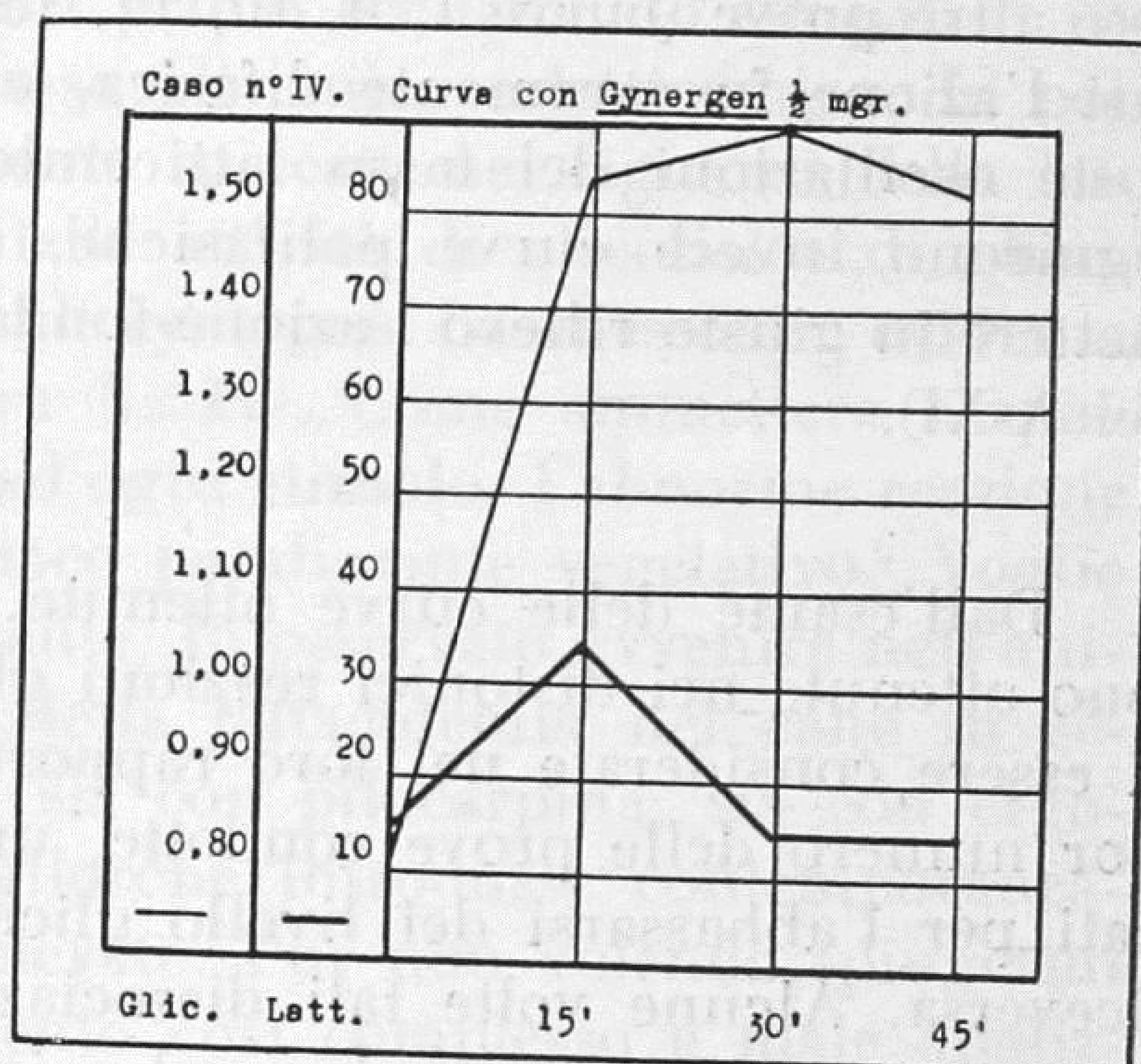


GRAFICO N. 4.

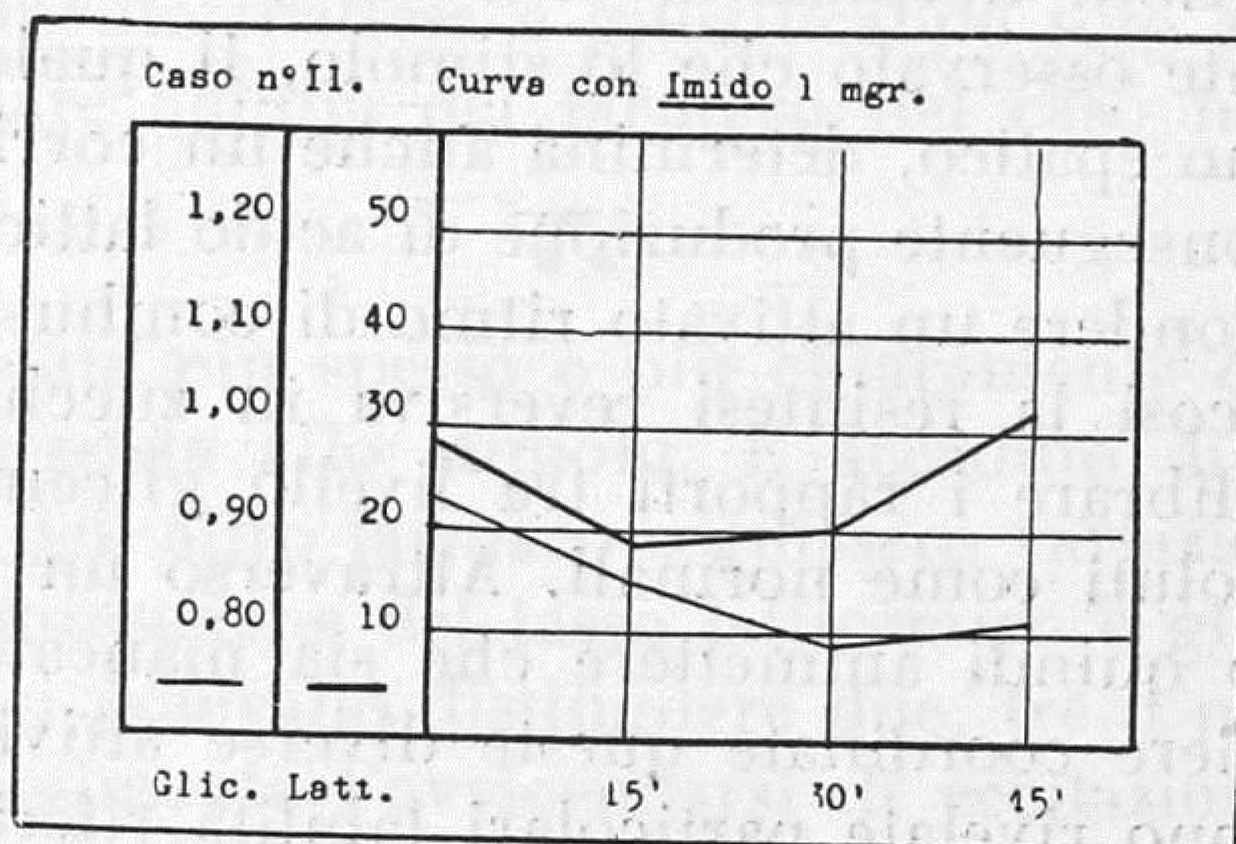


GRAFICO N. 5.

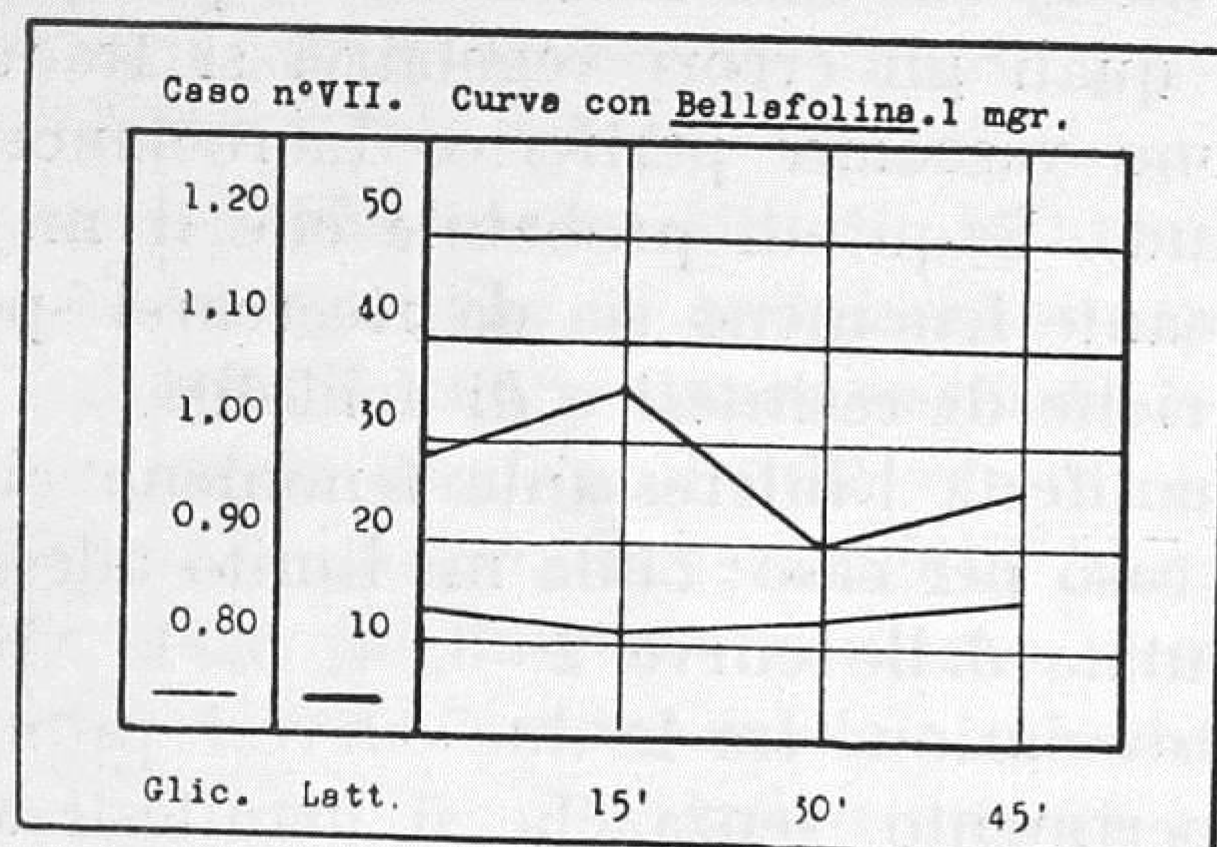


GRAFICO N. 6.

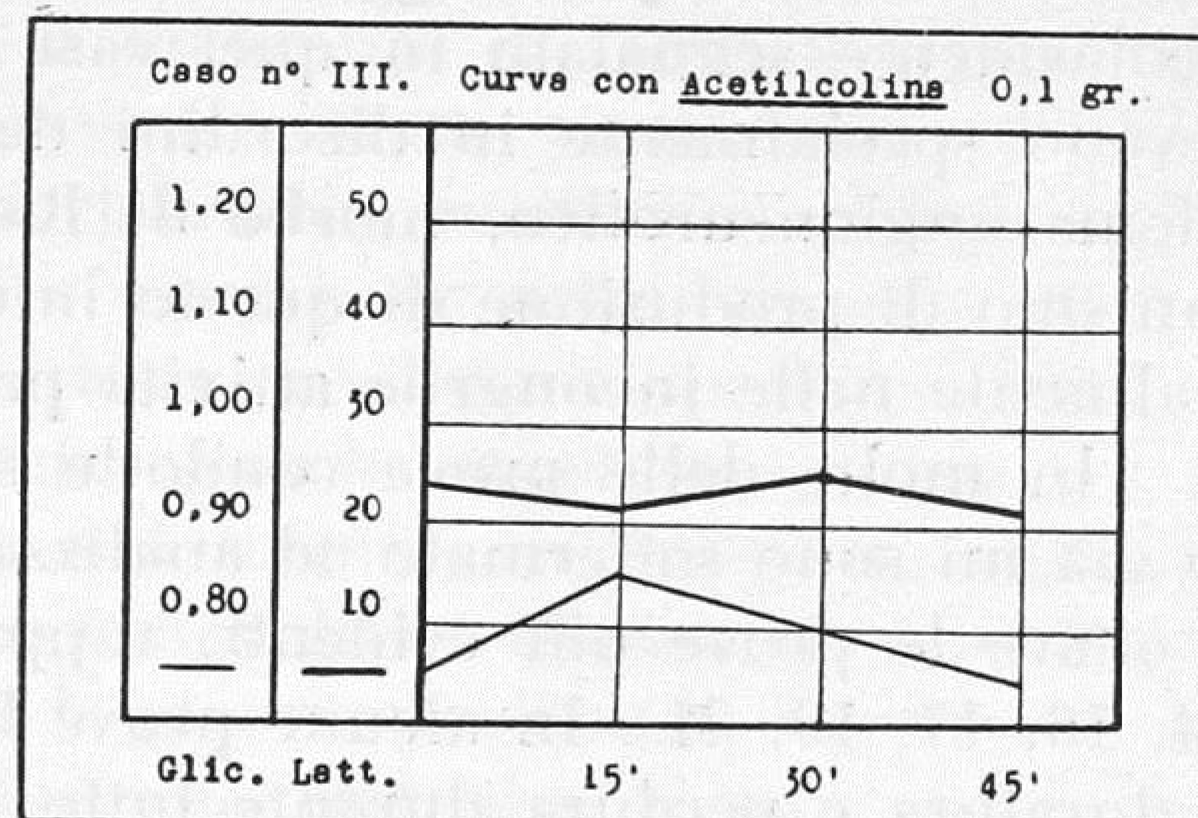


GRAFICO N. 7.

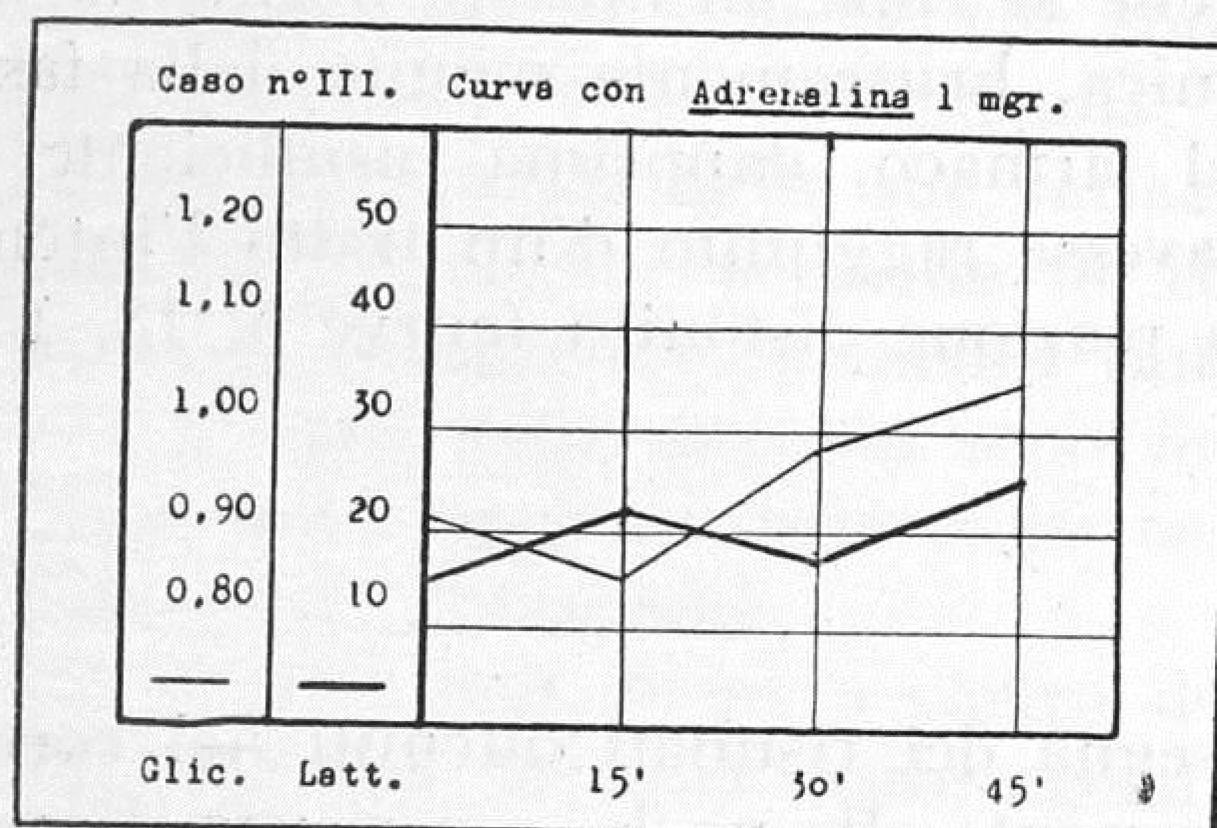


GRAFICO N. 8.

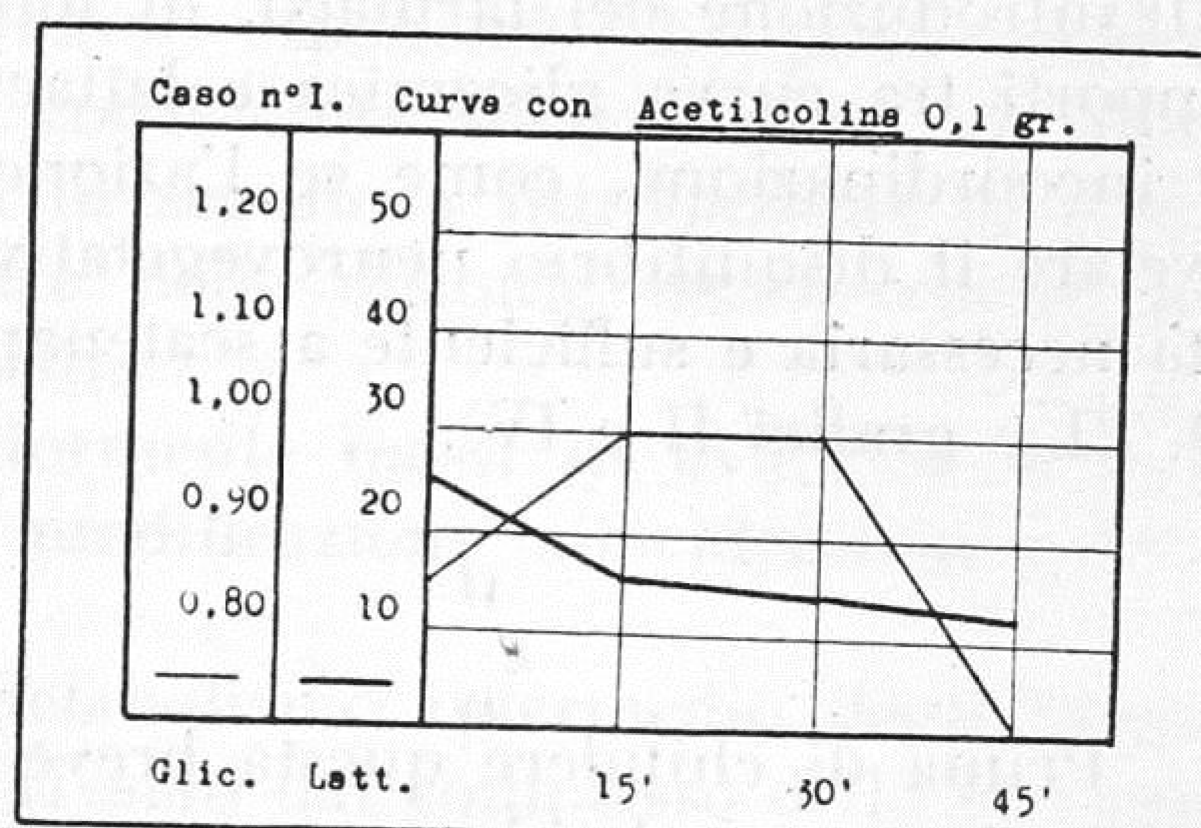


GRAFICO N. 9.

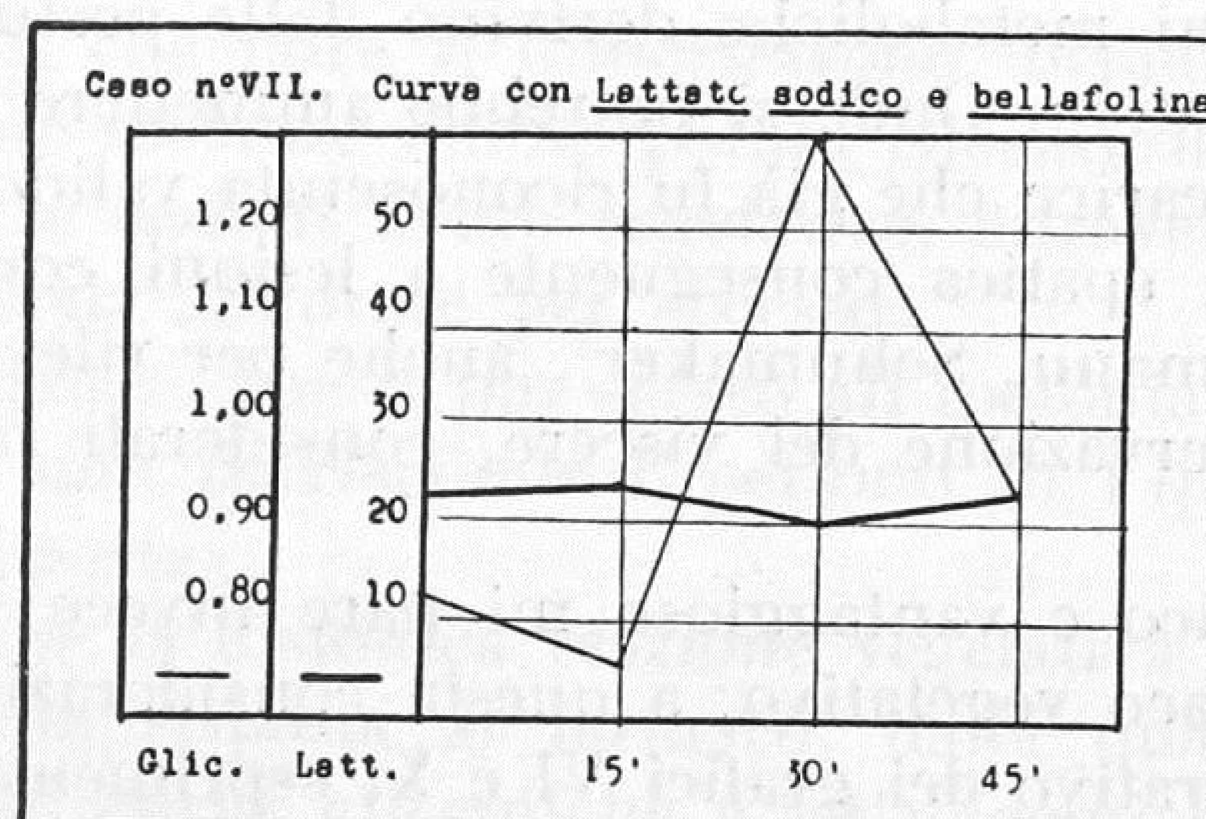


GRAFICO N. 10.

lattacidemica. Si può osservare ad ogni modo che tale fenomeno fu più particolarmente segnalato in quei casi nei quali gli errori vegetativi si traducevano specialmente in disordini del tono vascolare periferico (acrocianosi, edema angioneurotico, morbo di Raynaud). È quindi probabile che il meccanismo di produzione di questo interessante fenomeno sia da ricercarsi specialmente nelle incongrue attività periferiche di resintesi e di acidolisi.

In molte delle prove condotte si manifesta l'interessante fenomeno che io già mi sono soffermato ad analizzare, caso per caso; onde mi limito adesso a citare le prove più evidenti, rappresentate dalle curve 2, 3, 4, 5, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 21). In alcune prove la dissociazione tra le due curve è pronta e duratura e perdura durante tutto l'esperimento, senza che si manifesti alcuna tendenza verso un assestamento finale, rappresentato da concordi modificazioni del tasso glicemico e lattacidemico (curve 3, 4, 5, 13, 16, 17 e relativi grafici II, VI, VII, X). In altri casi invece la reazione di incoordinazione tende ad estinguersi verso il termine della prova e si hanno i segni evidenti di un più regolare ritmo reciproco di glicogenolisi e di glicolisi (curve 2, 8, 11, 14, 15 e grafici III, VIII, IX).

In alcuni individui la reazione dissociata comparve a notevole distanza dall'introduzione del farmaco, di modo che si ebbe un'iniziale normalità di rapporti tra curva glicemica e lattacidemica, bruscamente seguita dalla fase di incoordinazione, come se l'azione del farmaco, dapprima insufficiente a rivelare il disquilibrio neurovegetativo, avesse raggiunto d'un tratto l'intensità necessaria e sufficiente a scatenare la reazione distonica (curve 5, 13, 15, 19, 21 e grafici II e IV).

*
* *

Prima di chiudere questa breve rassegna dei risultati ottenuti nel corso delle mie prove, desidero accennare brevemente alle poche esperienze da me compiute con il carico di lattato sodico.

Il comportamento delle curve 20 e 21, che esprimono le reazioni al solo carico, posto a confronto con i risultati delle prove 4 e 5, ove fu nello stesso soggetto studiata anche l'azione dello stimolo vegetativo associato al lattato sodico, permette già di porre alcune interessanti considerazioni.

Si è infatti visto che il solo carico può di per sè mettere in luce le alterazioni reattive dei processi di resintesi e di eliminazione dell'acido lattico, allorchè tali alterazioni metaboliche derivino dalle perturbate condizioni del sistema nervoso vegetativo. Onde si potrebbe ammettere la possibilità di servirsi di tale prova di carico che già fu riconosciuta valido sussidio per la diagnosi di insufficienza epatica conseguente a lesioni conclamate dell'organo (Adler e Lange, Beckmann, Schumaker), anche per rilevare eventuali disquilibri del tono di innervazione del viscere, considerati nel più largo quadro di generale distonia.

Assai meno pratico e vantaggioso mi pare invece l'uso contemporaneo del carico e del farmaco vegetativo; a questa considerazione conduce specialmente l'esame comparativo dei grafici VI e X, esprimenti le reazioni ottenute nello stesso ammalato con la sola atropina da un lato, e con atropina e lattato sodico dall'altro.

Nell'esame analitico di queste prove ho già esposto i principali argomenti che giustificano, il mio parere, la mancanza di risultati probativi, in seguito a tale metodo di indagine. Si deve sopratutto ammettere che l'introduzione del carico stimoli le attività metaboliche reattive e specialmente le attività epatiche di resintesi, in maniera assai poco netta, rispetto all'introduzione di una sostanza vegetativa ad azione peculiare e specifica. Non solo, ma credo assai probabile che al violento stimolo rappresentato da un così notevole carico, bruscamente immesso nel torrente circolatorio, succedano da parte dell'intero organismo, reazioni metaboliche imponenti e molteplici, nelle quali vengono velate e mascherate le piccole deviazioni dipendenti dagli errori di tono vegetativo attuati nel soggetto distonico e pur ancora bene rivelabili dallo stimolo farmacologico; così se in questi casi il solo farmaco può rivelare una insufficiente azione di resintesi, dovuta ad imperfetto tono di innervazione del fegato, non ci è più dato di mettere in giusto rilievo lo squilibrio vegetativo regionale usando uno stimolo eccessivo e sproporzionato.

Conclusioni.

Attraverso le ricerche che sono venuto esponendo, ho potuto accertare che lo studio della lattacidemia, sia considerata staticamente, sia specialmente considerata nelle sue variazioni in seguito a introduzione di sostanze farmacodinamiche, permette di rilevare nelle distonie neuro-vegetative diversi ed erronei atteggiamenti funzionali.

I segni della distonia sono maggiormente messi in evidenza se si tien conto dei rapporti intercorrenti tra le modificazioni lattacidemiche e le modificazioni glicemiche.

I principali errori a carico del metabolismo intermedio degli idrati di carbonio nei distonici neurovegetativi, rivelati dal complesso delle mie prove, possono così brevemente riassumersi:

1) Il tasso latticemico a digiuno ha presentato nei distonici oscillazioni entro limiti decisamente più ampi, rispetto a quanto mi fu dato di osservare in condizioni normali.

2) In alcuni soggetti una determinata sostanza ha provocato una reazione singolarmente torpida o non ha dato addirittura luogo a reazione alcuna, e questo fatto si è verificato in alcuni casi quasi di regola (reazione abnorme per difetto).

3) In soggetti che pure si dimostrarono torpidi nel rispondere ai più comuni stimoli, date sostanze hanno potuto rilevare un alterato equilibrio di una o di ambedue le sezioni neuro-vegetative, attraverso paradossali reazioni di iperestesia (reazione abnorme per eccesso).

4) Si è confermato che il più spesso all'ipotonia (o all'ipertono) di una sezione vegetativa, non corrisponde l'ipertono (o l'ipotonia) dell'altra polarità, considerata opposta).

5) Di frequente la distonica reazione vegetativa è rappresentata da una incoordinazione nella risposta al farmaco, dalla quale derivano molteplici ed opposte fasi nelle curve glicemiche e lattacidemiche; in tali fasi disordinate è spesso impossibile determinare l'azione fondamentale esplicata dal farmaco (reazione difasica o polifasica).

6) Rilievo particolarmente notevole è la netta dissociazione fra le variazioni del tasso glicemico e del tasso lattacidemico, che, sotto l'azione degli stimoli adoperati si è verificata frequentemente nelle curve presentate dai distonici, mentre non fu dato di mettere in luce un tale fenomeno nelle prove fatte in condizioni normali (reazione dissociativa).

Tale dissociazione è fondata sulla provocabile incoordinazione tra le diverse attività intermediarie del ricambio degli idrati di carbonio.

7) L'uso del carico di lattato sodico, in luogo dello stimolo vegetativo, nello studio delle variazioni glicemiche e lattacidemiche può, sia pure solo in parte e in modo poco esatto, mettere in rilievo gli squilibri del normale tono vegetativo.

Invece il duplice stimolo carico e farmaco si dimostra del tutto inadatto a tale scopo, in quanto insufficiente a rilevare adeguatamente quelle peculiari e minime variazioni dell'atteggiamento biochimico del sangue, conseguenti alla reazione esclusiva o almeno più particolare, del sistema nervoso vegetativo.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato le modificazioni della glicemia e della lattacidemia in seguito a stimoli farmacodinamici diversi nelle distonie neuro-vegetative. Egli distingue diversi tipi di reazione lattacidemica abnorme, dovuti sopra tutto a esagerate elevazioni o, inversamente, a eccessive diminuzioni del tasso iniziale, e al prodursi di alterni innalzamenti e abbassamenti dei valori nella stessa curva (reazione difasica, o meglio, polifasica); ma specialmente l'A. si ferma a considerare un particolare atteggiamento reciproco delle curve glicemiche e lattacidemiche, considerate nei loro rapporti, ed esprimente una probabile incoordinazione delle diverse attività del ricambio intermedio degli idrati di carbonio (reazione dissociata).

L'A. crede di dover ritenere l'uso del carico di lattato sodico, associato col farmaco vegetativo, del tutto inadatto a bene rilevare, attraverso le modificazioni dei tassi glicemico e lattacidemico, eventuali alterazioni del tono neuro-vegetativo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Adler und Lange. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1927, n. 3-4.
2. Baldes und Silberstein. Zeit. f. Physiol. Chem., 106, 34, 1927.
3. Bauer u. Kühn. Berliner Klin. Woch., 1924, p. 2248; Zeit. f. Physiol. Chem., 141, 68, 1924.
4. Beckmann und Mirsalis. Deut. Arch. f. Klin. Med., 159, 129, 1928.
5. Benedetti. Rassegna di Terapia e Patologia clinica, gennaio 1934.
6. Bier. Klin. Woch., 1929, p. 1306.
7. Blum e Woringer. Bull. Soc. Chim. biol., 2, 1920.
8. Brahdy und Brehme. Zeit. f. Ges. exp. Med., 59, 232, 1928.
9. Bufano. Fisiol. e Med., II, 1931, n. 4.
10. Bufano e Santucci. Cuore e Circolazione, 1931, p. 65.
11. Calabresi e Schwarz. La Riforma Medica, 1930, n. 34, 1111; La Clinica Medica Italiana, 1933, n. 5, 423.
12. Clausen. Journ. of Biol. Chem., 52, 1922.
13. Collazo e Lewicki. Deut. Med. Woch., n. 15, 1925.
14. Dakin. Journ. of Biol. Chem., IV-VI, 1921-22.
15. Diaz e Cuenca. Annales de Méd., n. 5, 1930.

16. Diaz, Cuenca, Rubio. La Presse Méd., n. 75, 1931.
17. Dominici e Rasetto. R. Acc. Med. di Torino, 17-VII-1931.
18. Dresel, Kurth und Hymmelweit. Klin. Med., 112, 1930, p. 528.
19. Eggleton e Evans. Journ. of Physiol., 1930, vol. 70.
20. Embden. Congresszentralblatt f. Physiol., 1904, vol. XVIII, p. 1832; Biochem. Zeit., vol. 45, 1912.
21. Eppinger. Verh. d. Deut. Gesh. f. Kreisl., 1928.
22. Ernould. C. R. Soc. de Biol., 1931, vol. 108, 434
23. Fahrig, Zeitsch. f. Krebsforschung, 1927, p. 146.
24. Fischer. Klin. Woch., 1928, n. 2-3-4.
25. Francaviglia. Riv. di Pat. sper., vol. V-IX.
26. Friesz e Mohos. Deut. Arch. f. Klin. Med., 164, 1929.
27. Galdi. *Patologia del sist. nerv. veg. Tratt. It. di Med. int.*, vol. II, parte 3ª, sez. V, 1931.
28. Gasparini. La Clin. med. it., 1933, n. 3, 199.
29. Gollwitzer, Meyer e Simonson. Klin. Woch., 1929, n. 31.
30. Groag und Schwarz. Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1927, 121.
31. Guillaume, *Vagotonies, sympathicotonies, neurotonies.* Masson, Paris, 1928.
32. Haldane. Journ. of Physiol., vol. 53-54, 1919-1920.
33. Hebestreit. Pflügers Arch., 1929, 222, 738.
34. Henderson. *Le sang.* Les presses universales de France, Paris.
35 Hesse e Havemann. Citati da Rivolta.
36. Hill. Proc. R. Soc., vol. 96, 438, 1923.
37. Isaac. Zeit. f. Physiol. Chem., 100, 1917; Berl. Klin. Woch., 1919.
38. Jahn. Deut. Arch. Klin. Med., 1930-31.
39. Jansen e Jost. Zeit. f. Physiol. Chem., 148, 1925.
40. Jerwell. Oslo National Trikkerict, 1928; Acta Medica Scandinava, 1928-29-30.
41. Yunkersdorf. Pflügers Arch., vol. 81, p. 210.
42. Labbé. La Presse Médicale, 1926, n. 65.
43. Labbé, Nepveux e Justin Besançon. C. R. Soc. Biol., vol. 100, 1928.
44. Lami. La Clin. edm. it., 1930, 11-12.
45. Mann und Magath. Ergebnisse f. Physiol., 25, 1924.
46. Margreth. Folia Clin. Chim. et Microsc., III, 1928.
47. Massobrio e Michailoff. Min. Med., 1930, n. 16, 630.
48. Mauriac e Servantie. C. R. Soc. Biol. Sp., 84, 1921.
49. Meyerhof. Ergebnisse der Physiol., vol. 22, 1923; *Die chemischen vorgangen tm Müskel.* Berlin, Springer, 1930.
50. Mendel und Goldscheider. Biochem. Zeit., Bd. 64, 1925.
51. Mendel, Engel und Goldscheider. Klin. Woch., 1925, n. 17.
52. Minkowski. Ergebn. d. all. Path. und path. Anath., 1897.
53. Musante. Folia Clin. Chim. et Micr., 1926, p. 329.
54. Nebelthau. Zeit. f. Biol., 25, 1922.
55. Neuberg e Dakin. Citati dal Rondoni.
56. Noah. Klin. Woch., 6, 31, 1927.
57. Parnas e Baer. Biochem. Zeit., vol. 41, 1919.
58. Perger. Deutsch. Med. Woch., 1925, p. 690; Zeit. f. Physiol. Chem., 1927, 162; Klin. Woch., 1927, n. 28.
59. Rivolta. *Guida all'esame funzionale degli organi interni.* Milano, 1929.
60. Rona. Praktikum der Physiol. Chem., Berlin, 1929, II.
61. Rondoni. *Elem. di biochimica.* U.T.E.T., 1933.
62. Simonson. Klin. Woch., 1929, n. 44; 1931, n. 42, 43.
63. Schumaker. Berl. Klin. Woch., 1926, 12; 1928, 37.
64. Tesauro. Il Policlinico, Sez. Pratica, VII, 1926.
65. Warburg. *Métabolisme céllulaire et métabolisme des tumeurs.* Alcan, 1928.

IV.

Istituto di Patologia Generale e di Batteriologia
della R. Università di Modena
diretto dal Prof. Bruno Polettini.

Sulla localizzazione dei germi nei reni a peduncolo legato nel corso di batteriemie sperimentali.

Dottor Nicola Cirillo, interno.

Spagnol (1927) (1) (2), studiando l'influenza che azioni locali di svariata natura hanno sulla fissazione in sito dei colloidi minerali iniettati per via endovenosa, dimostrò come dopo l'iniezione in circolo di solfuro mercurico colloidale, ottenuto in presenza di gelatina all'1 %, sia possibile modificarne la consueta distribuzione nell'organismo ottenendone forti depositi alla superficie del corpo o in organi interni, purchè subito dopo l'iniezione del colloide, e finchè esso circola ancora in fase dispersa nel sangue, si producano delle alterazioni locali, quali ustioni, contusioni, ferite, modificazioni del circolo locale mediante lacci o applicazioni di ventose, o ancora si applichino localmente e per breve durata piccole dosi di anestetici.

Salvioli I. e Oselladore (1928) (3) ritenendo che, allo stesso modo delle micelle colloidali elettronegative, potevano comportarsi dei granuli di sospensioni inerti (pure elettronegativi alle prove di cataforesi) e così forse anche dei germi che, specie se privi di mobilità propria, in fondo, quando circolano con i liquidi organici, sono sempre dei granuli a carica negativa, istituirono esperimenti nella cavia e nel coniglio, adoperando prima una sospensione granulare finissima e ben riconoscibile per il suo colore (inchiostro di china opportunamente diluito) e quindi delle sospensioni di germi (sarcine cromogene, cocchi piogeni). Essi notarono che nella cavia basta, finchè circola la sospensione d'inchiostro, produrre sulla cute una causticazione, applicare una ventosa o un lembo di carta senapata, contundere il tessuto, praticare una ferita, provocare una stasi venosa con un laccio, oppure introdurre nel peritoneo del brodo nutritivo o altro liquido ad azione leggermente irritante od ancora estrarre attraverso laparatomia e lasciare esposti per qualche tempo organi peritoneali mobili, quali il g. omento o anse dell'intestino, per constatare in capo a qualche tempo che nelle parti così trattate si è avuta una deposizione di materiale assai più cospicua che non altrove e che i vasi presentano a contatto con la parete interna uno strato

sottilissimo di granuli conglutinati. Il fenomeno si ripetè con le stesse modalità anche nel coniglio, ma in misura assai più ridotta e non con assoluta costanza. Quanto al meccanesimo con il quale si verifica l'arresto locale a ridosso delle pareti vasali di granuli sospesi nel sangue, gli AA. credono che almeno in un primo momento possa verosimilmente trattarsi di un semplice fenomeno di adesione, il quale avverrebbe, con il concorso delle piastrine del sangue, per una alterazione primaria dell'endotelio dell'intima vasale. Le successive ricerche fatte per stabilire se analogamente alla sospensione di granuli inerti si comportassero anche delle sospensioni di germi ebbero risultati meno netti e costanti. Tuttavia l'aver raggiunto la prova che nei vasi dei tessuti lesi si creano particolari condizioni che determinano o favoriscono la precipitazione del materiale granulare abnormemente e instabilmente sospeso nel sangue, fu già una constatazione di grande importanza poichè, se non ne dette la prova assoluta, fece comunque intravedere la possibilità che dei germi circolanti con il sangue in un organismo possano essere trattenuti localmente in un tessuto leso in via puramente fisica.

È risaputo del resto in base all'esperienza clinica che le infezioni localizzate d'origine ematogena — a parte naturalmente quelle determinate dall'arresto locale di emboli settici — si insediano con notevole frequenza nei punti dell'organismo dove per qualche ragione si sono verificate delle alterazioni di tessuti. Salvioli I. e Oselladore così si esprimono: « Sembrerebbe che i germi che circolano con il sangue in un organismo o almeno certi germi capaci di invadere il circolo sanguigno, risentissero un particolare tropismo per i tessuti comunque alterati, donde il loro accorrere nella sede della lesione determinandovi l'infiammazione localizzata. In realtà che esista un simile tropismo — che pur è stato da taluni ammesso — è cosa che, lungi dall'essere dimostrata, è pure poco verosimile, nè basta a spiegare il fenomeno la diminuzione di resistenza locale, essendo evidente che questa se può ben giustificare l'attecchimento e la proliferazione del microrganismo dove sono diminuite le resistenze organiche, non dà in alcun modo ragione del perchè il germe si arresti proprio in quel punto e non altrove. Forse, in certi casi almeno, a determinare tale fissazione intervengono fattori di natura meccanica; infatti è giustificato pensare che se nel corso di una setticemia si verifica a livello di una lesione una coagulazione intravascolare del sangue o una emorragia interstiziale, dei germi possono essere trattenuti localmente appunto perchè rimasti inclusi nella massa trombotica o perchè passati insieme agli elementi sanguigni negli interstizi dei tessuti ».

Findley G. M. (1928) (4) invece sostiene, a spiegazione del fatto, e dopo aver esposto lo stato della interessante questione in una rivista sintetico-critica sull'argomento, come siano precisamente le sostanze istamino-simili che si liberano dai tessuti lesi o comunque alterati quelle che provocherebbero, in tali casi, l'annidamento nella sede della lesione dei microrganismi presenti nel torrente circolatorio.

A proposito di complicanze rare nel decorso della scarlattina, Frank (1928) (5) riporta il caso di due bambini, uno di cinque, l'altro di sei anni, a ciascuno dei quali fu praticata due giorni dopo l'inizio dell'affezione, una

iniezione intramuscolare, nei glutei, di venticinque cc. di immunosiero antiscarlattinoso; il giorno dopo la temperatura era discesa alla norma; a distanza però di due giorni circa dalla iniezione, si ebbe nuovamente rialzo febbrile della temperatura accompagnato, in tutti e due i bambini, da viva dolorabilità alla pressione nel punto in cui era stata praticata la iniezione; in questo punto si andò formando, nei giorni seguenti, un ascesso da cui furono isolati successivamente degli streptococchi emolitici in cultura pura. L'A. pensa che per spiegare tale fatto bisogna ammettere o che i germi si trovassero già in tale zona, nei tessuti, allo stato latente oppure che vi siano stati richiamati più tardi dal circolo sanguigno in seguito alla iniezione intramuscolare di immunosiero.

Non si possono dimenticare a questo proposito le originali ricerche di Ascoli A. (1928-29-30-31) (6) (7) (8) (9) e della sua Scuola (1930-31-32) [Bareggi (10), Pizzetti (11), Naj (12) (13), Vaghi (14), Omodei Salè (15), Setti (16), Petrillo (17), Cremonesi (18)] sul così detto fenomeno dell'anacoresi. L'A., in seguito ad una sintesi sommaria degli studi rivolti a spiegare il meccanesimo dell'ascesso di fissazione, afferma che questo metodo terapeutico non ha sicure basi sperimentali. Con ricerche ed osservazioni interessanti dimostra poi come una azione terapeutica analoga venga svolta dal nodulo sottocutaneo provocato con la vaccinazione antitubercolare e trovi la sua spiegazione nel fenomeno dell'anacoresi, il quale determina in un primo tempo un accorrere dei microbi verso il focolaio locale, dove successivamente questi si spegnerebbero, a mo' di anacoreti, nel rifugio da loro prescelto. Secondo l'A. l'attrazione risentita dai microbi potrebbe costituire, nelle infezioni, un mezzo per agevolare la diagnosi mercè le indagini batteriologiche esperite sul focolaio locale dopo avervi con l'anacoresi richiamati gli agenti morbigeni. Bareggi, Pizzetti, Naj, Omodei Salè, ecc., già citati, i quali hanno riscontrato il verificarsi del fenomeno, oltre che nelle infezioni da b. ovoide, streptococco piogene albo, morva, afta sperimentale della cavia, ecc., anche nelle infezioni dovute a virus filtrabili, sostengono, dopo accurato esame dei protocolli dei loro esperimenti, che l'anacoresi, nella sua fase di attrazione, non rappresenta affatto, come a tutta prima potrebbe apparire, un fenomeno generico di attrazione chemiotattica esercitato sui leucociti contenenti i germi fagocitati, ma che si tratta invece di due entità nettamente distinte, non sempre concomitanti.

Interessanti sono i risultati degli esperimenti praticati da Sager e Nickel (1929) (19) allo scopo di chiarire le ragioni per cui spesso le ferite chirurgiche s'infettano, pur dopo interventi eseguiti in perfetta asepsi. In conigli ad emocultura negativa, gli AA. provocarono chimicamente la formazione sull'addome, per ciascun animale, di due ascessi a contenuto sterile mediante la iniezione sottocutanea di uno e mezzo, due cc. di soluzione acquosa al 10 % di nitrato d'argento per ogni ascesso; a distanza quindi da sei a dieci ore dalla formazione di tali ascessi, inocularono loro, per via endovenosa, tre ceppi di streptococco viridans isolati dalla cistifellea di conigli previamente infettati mediante introduzione in circolo di streptococchi a loro volta isolati da vescicole biliari umane asportate chirurgicamente. Gli AA. vollero servirsi di tali ceppi poichè, avendo già questi manifestato un potere di

annidamento elettivo, essi pensarono che avrebbero loro permesso molto probabilmente più tardi di identificarli con maggiore facilità. Dopo quattro o cinque giorni dalla iniezione endovenosa dei germi, gli AA. poterono isolare, dagli ascessi della maggior parte dei conigli in esperimento, degli streptococchi che presentavano tutti i caratteri di quelli iniettati per via endovenosa; i medesimi germi furono riscontrati all'autopsia nella vescicola biliare di molti di questi stessi animali; in alcune cistifellee anzi furono osservate, ben visibili, anche delle lesioni macroscopiche delle pareti dell'organo. Allo scopo di verificare se il ceppo isolato dagli ascessi fosse identico a quello iniettato prima per via endovenosa, gli AA. inocularono in circolo a due conigli sani lo stesso streptococco, previamente isolato da uno degli ascessi; all'autopsia si trovò che il germe si era impiantato in ambedue gli animali nella loro vescicola biliare, donde venne isolato. Dai risultati di questi esperimenti gli AA. furono portati a concludere: 1) che l'infezione post-operatoria di ferite chirurgiche può aver luogo talvolta per via ematogena nel corso di batteriemie transitorie; 2) che i batteri hanno la tendenza ad annidarsi in tessuti a resistenza diminuita, cioè lesi o comunque traumatizzati, come nel caso di operazioni chirurgiche; 3) che i microbi posseggono anche un potere di annidamento elettivo.

Ora, mentre la teoria della localizzazione elettiva dei germi e delle loro tossine nonchè quella delle cosidette infezioni focali, particolarmente sostenute da Rosenow (1919-21-30) (20) (21) (22) (23), furono confermate solo in parte, ricorrendo a determinate particolarità di tecnica, dai numerosi AA., specie italiani, che si occuparono in seguito dell'argomento [Schottmüller (1927-30) (24) (25), Lehmann (26), Sacchi (1932) (27), Jona (1932) (28), Pecco e Trivellini (1931) (29), Mussa (1931) (30), Mollo (1933) (31), Galansino (1933) (32), ecc.], la tendenza invece dei microbi iniettati in circolo a fissarsi, in seguito alla provocazione di processi flogistici diversi, nell'area del tessuto infiammato — fenomeno corrispondente alla fase di attrazione dell'anacoresi di Ascoli A. — fu constatata recentemente anche da Menkin (1931) (33) (34) (35). Quest'A. ha compiuto una serie di accurate ricerche con le quali ha ripreso in esame la natura del meccanesimo protettivo esercitato dai tessuti infiammati. Egli ha così potuto mettere in luce questi tre punti fondamentali: 1) se si inietta una sostanza colorata, come il trypanblau, o una sospensione di batteri in un tessuto infiammato, queste sostanze non sono trasportate alle linfoghiandole di cui la regione infiammata è tributaria, ma restano nel tessuto infiammato; 2) se si inietta una sostanza colorata, come il trypanblau, in vari punti all'intorno di una zona infiammata, il colore si diffonde rapidamente ed uniformemente nel tessuto normale, ma non penetra nel tessuto infiammato. Anche batteri iniettati alla periferia di un'area infiammata non penetrano prontamente nel tessuto infiammato, come invece avviene in un tessuto sano; 3) sostanze coloranti o batteri, iniettati per via endovenosa, sono rapidamente fissati in un'area di tessuto infiammato, per causa di un'aumentata permeabilità dei capillari sanguigni. Tra le conclusioni di questo A. quelle che a me premeva di mettere in rilievo, poichè in connessione con le mie ricerche, sono precisamente queste ultime; ad ogni modo anche per ciò che riguarda i risultati dei primi due gruppi di esperi-

menti, dirò subito che Menkin ha dato la dimostrazione istologica della causa dei fenomeni da lui sperimentalmente accertati, mettendo in evidenza una precoce trombosi dei linfatici della zona infiammata ed una fine rete fibrinosa nelle maglie del tessuto stesso, che ostruisce le più sottili ramificazioni linfatiche; questo reperto, per evidenti ragioni meccaniche, spiega perchè sostanze o colori iniettati nel tessuto infiammato non siano rapidamente drenati e convogliati alle linfoghiandole, ed anche perchè tali sostanze iniettate alla periferia di zone infiammate non penetrino rapidamente in queste.

Da quanto si è detto sembrerebbe dunque che granuli di sospensioni inerti ovvero sospensioni di germi inoculati sperimentalmente per via endovenosa in un animale si arrestino localmente per ragioni puramente fisiche ovvero risentano, finchè dura la loro circolazione nel sangue — Fiorio (citato da Mollo) e Mollo (l. c.), avrebbero notato che i germi introdotti in circolo scompaiono precocemente da questo a distanza di sei ore per ricomparire dopo diciotto ore circa con significato transitorio — una particolare attrazione per i tessuti od organi comunque alterati, sia che si producano ustioni, contusioni, ferite, modificazioni del circolo locale, ecc. (Spagnol, Salvioli I. e Oselladore) sia che si provochino ascessi o processi flogistici diversi (Sager e Nickel, Ascoli A., Menkin, ecc.). Pertanto le ricerche da me intraprese hanno avuto lo scopo, sulla base dei risultati degli esperimenti sopraferiti, di indagare quale valore potessero avere, in rapporto a reni normali, le alterazioni conseguenti alla legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene rispetto all'affluenza in questo di germi inoculati nel circolo sanguigno.

L'animale prescelto è stato il coniglio.

La tecnica operatoria fu la solita: taglio dorso-lombare, legatura di tutti gli elementi del peduncolo del rene di sinistra, chiusura della ferita in due piani.

A distanza quindi per lo più di trenta-trentacinque giorni dall'intervento, iniettavo in circolo a ciascun animale, attraverso la vena marginale dell'orecchio, una sospensione di b. prodigioso.

La sospensione batterica veniva preparata aggiungendo della soluzione fisiologica, nella dose di dodici cc., ad un tubo di agar-cultura di prodigioso di ventiquattro ore di sviluppo a temperatura ambiente; di tale sospensione ineittavo due cc. per ciascun animale.

Uguale trattamento veniva fatto naturalmente a conigli normali, non operati, che venivano mantenuti di controllo agli animali in esperimento.

Non ho creduto necessario eseguire un conteggio dei germi dato che ogni volta si iniettava la stessa sospensione in tutti gli animali.

A distanza infine varia di tempo dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, uccisi i conigli, procedevo alla semina in capsule di Petri del materiale prelevato sia dai reni a peduncolo legato che da quelli degli animali di controllo mediante infissione, per un numero costante di volte, dell'ansa nel loro parenchima (sei ansate per ciascun rene).

Il conteggio delle colonie sviluppatesi nelle piastre veniva fatto a distanza di cinque giorni dalla semina.

Protocollo degli esperimenti.

Le ricerche sono state condotte complessivamente, non tenendo alcun conto degli animali morti nel corso di queste, su ventitre conigli di cui diciassette furono operati di legatura di tutti gli elementi del peduncolo del rene di sinistra e sei mantenuti di controllo.

Gli esperimenti furono divisi in due Serie.

La prima Serie comprende quattordici conigli di cui dieci furono operati e quattro mantenuti di controllo. Gli animali di questa Serie furono sacrificati tutti a distanza di un'ora dalla inoculazione in circolo del germe.

La seconda Serie comprende nove conigli di cui sette furono operati e due mantenuti di controllo. Gli animali di questa Serie furono sacrificati tutti a distanza di tre ore dalla inoculazione in circolo del germe.

I Serie di esperimenti.

Esperimento I. — Il coniglio viene operato di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificato con il suo controllo dopo un'ora dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trentaquattro giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 32 colonie.
Rene coniglio di controllo (sinistro): 50 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro): 26 colonie.

Esperimento II. — Il coniglio viene operato di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificato con il suo controllo dopo un'ora dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trentacinque giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 3 colonie.
Rene coniglio di controllo (sinistro): 80 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro): 33 colonie.

Esperimento III. — I conigli, in numero di due, vengono operati di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificati con il loro controllo dopo un'ora dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trenta giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 76 colonie
Rene coniglio operato: 30 colonie.
Rene coniglio di controllo (sinistro): 92 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro): 1 colonia.

Esperimento IV. — I conigli, in numero di due, vengono operati di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificati con il loro controllo dopo un'ora dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trentun giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 1 colonia.
Rene coniglio operato: 5 colonie
Rene coniglio di controllo (sinistro): 5 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro): 0 colonie.

Esperimento V. — I conigli, in numero di quattro, vengono operati di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificati con il loro controllo dopo un'ora dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trentadue giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 1 colonia.
Rene coniglio operato: 0 colonie.
Rene coniglio operato: 0 colonie.
Rene coniglio operato: 5 colonie.
Rene coniglio di controllo (sinistro): 5 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro): 0 colonie.

TABELLA RIASSUNTIVA.

Numero progressivo degli esperimenti	Conigli operati e di controllo	Tempo decorso dalla operazione alla uccisione	Tempo decorso dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica alla uccisione	Numero di colonie riscontrate nel rene		
				a peduncolo legato	normale	
					sinistro	destro
Esperim. 1	operato	34 giorni	1 ora	32 colonie		
	controllo		1 »		50 colonie	26 colonie
» 2	operato	35 »	1 »	3 »		
	controllo		1 »		80 »	33 »
» 3	operato	30 »	1 »	76 »		
	»	30 »	1 »	30 »		
	controllo		1 »		92 »	1 »
» 4	operato	31 »	1 »	1 »		
	»	31 »	1 »	5 »		
	controllo		1 »		5 »	0 »
» 5	operato	32 »	1 »	1 »		
	»	32 »	1 »	0 »		
	»	32 »	1 »	0 »		
	»	32 »	1 »	5 »		
	controllo		1 »		5 »	0 »

II SERIE DI ESPERIMENTI.

ESPERIMENTO VI. — I conigli, in numero di tre, vengono operati di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificati con il loro controllo dopo tre ore dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trenta giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 0 colonie.
Rene coniglio operato: 1 colonia.
Rene coniglio operato: 0 colonie.
Rene coniglio di controllo (sinistro): 6 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro): 8 colonie.

ESPERIMENTO VII. — I conigli, in numero di quattro, vengono operati di legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene e sacrificati con il loro controllo dopo tre ore dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica, a distanza di trenta giorni dall'intervento. All'esame delle piastre si nota:

Rene coniglio operato: 1 colonia.
Rene coniglio operato: 0 colonie.
Rene coniglio operato: 0 colonie.

Rene coniglio operato: 0 colonie.
Rene coniglio di controllo (sinistro): 3 colonie.
Rene coniglio di controllo (destro). 5 colonie:

TABELLA RIASSUNTIVA.

Numero progressivo degli esperimenti	Conigli operati e di controllo	Tempo decorso dalla operazione alla uccisione	Tempo decorso dalla iniezione endovenosa della sospensione batterica alla uccisione	Numero di colonie riscontrate nel rene		
				a peduncolo legato	normale	
					sinistro	destro
Esperim. 6	operato	30 giorni	3 ore	0 colonie		
	»	30 »	3 »	1 »		
	»	30 »	3 »	0 »		
	controllo		3 »		6 colonie	8 colonie
» 7	operato	30 »	3 »	1 »		
	»	30 »	3 »	0 »		
	»	30 »	3 »	0 »		
	»	30 »	3 »	0 »		
	controllo		3 »		3 »	5 »

Diamo ora uno sguardo d'insieme ai risultati ottenuti nel corso delle ricerche, valendoci per le nostre osservazioni delle due tabelle riassuntive in cui sono raccolti, esperimento per esperimento, sia i dati in cui ci siamo posti nel compiere le nostre ricerche, sia il numero delle colonie riscontrate all'esame batteriologico tanto nei reni a peduncolo legato degli animali in esperimento che nei reni normali degli animali mantenuti di controllo.

Nella 1ª Serie di esperimenti, cioè negli animali uccisi a distanza di un'ora dalla inoculazione in circolo della sospensione di b. prodigioso, se si eccettuano tre conigli, di quelli operati, appartenenti agli esperimenti 3, 4 e 5, nei quali il numero delle colonie appare uguale a quello dei relativi controlli, in tutti gli altri animali si osserva costantemente una diminuzione del numero delle colonie degli animali operati rispetto a quello degli animali di controllo. La stessa uniformità di risultati si rileva negli animali della II Serie, uccisi a distanza di tre ore dalla inoculazione endovenosa della sospensione batterica; in questi animali anzi si nota, rispetto ai relativi controlli, un'assenza quasi totale di sviluppo di colonie nelle piastre, tranne che in due.

I risultati derivanti dagli esperimenti soprariferiti non sembrerebbero quindi confermare su tale argomento i risultati ottenuti dalla grande maggioranza dei ricercatori e già riassunti al principio del presente scritto; essi cioè non convaliderebbero la regola, oggi da molti AA. accettata, secondo la quale a lesioni o processi infiammatori di tessuti od organi comunque de-

terminati — ustioni, contusioni, ferite, modificazioni del circolo locale, ecc. — seguirebbe un arrestarsi per fenomeni puramente fisici (adesione per una alterazione primaria dell'endotelio dell'intima vasale) ovvero un accorrere (tropismo) dei germi iniettati in circolo nel luogo della lesione.

D'altra parte quando, frequentemente, questa evenienza si è verificata, difficile è riuscito ai vari AA. che si sono occupati dell'argomento, precisare la causa del fenomeno. Così nei nostri esperimenti non è possibile dire, con sicura attendibilità, l'intima ragione per cui si sono avuti dei risultati opposti, vale a dire una minore, invece che una maggiore, affluenza dei germi nei reni da noi previamente posti in istato di necrobiosi in seguito a legatura di tutti gli elementi del loro peduncolo. Ci limiteremo pertanto a prospettare, in base alle diverse interpretazioni date dagli AA. circa l'intimo meccanesimo del fenomeno, quella ch'è la nostra opinione, cioè le deduzioni che crediamo si possano trarre, sia pure con una certa riserva, da questi nostri risultati.

Tra i vari fattori chiamati in causa dagli AA., sopracitati nel determinismo del fenomeno, abbiamo già visto come Spagnol, Salvioli I. ed Oselladore attribuiscano l'arresto locale, a livello di tessuti od organi lesi, dei colloidi minerali o dei germi iniettati in circolo, a fenomeni puramente fisici; Sager e Nickel, Ascoli A. ad una particolare attrazione o tropismo che farebbe accorrere i batteri nella sede della lesione; Menkin ad una maggiore permeabilità dei capillari sanguigni a livello della zona infiammata. Orbene i risultati delle nostre ricerche sembrerebbero appoggiare maggiormente quest'ulmo meccanesimo interpretativo del fenomeno. È noto infatti come in seguito alla legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene si stabilisca la immediata sospensione funzionale dell'organo, a cui corrispondono gravi lesioni parenchimali che interessano principalmente il sistema canalicolare contorto; secondariamente si ha una precipitazione dei sali di calcio e frequentemente si può avere una vera e propria neoformazione ossea; ad ogni modo le particolarità di tale processo patologico non interessano il mio studio che soltanto indirettamente; rimando perciò per maggiori dettagli sulla questione ai lavori, per citare soltanto i più importanti, di Talma e Nerva, Litten, Kuster, Aievoli (36), Sacerdotti e Frattin (1901 (37), Donati (1904) (38), Ceccarelli (1933) (39), ecc. Ciò che qui più mi preme di mettere in rilievo è invece il fatto che il processo che si svolge in simili contingenze è un processo essenzialmente regressivo, di necrobiosi, con scarsi fenomeni infiammatori, per lo più lenti, a tipo reattivo, accompagnati da modica dilatazione vasale, fenomeni in linea generale meno imponenti delle manifestazioni flogistiche provocate dagli AA. sopraricordati nei processi infiammatori da loro determinati, sempre al medesimo scopo. Pertanto questa mancata o più scarsa partecipazione al fenomeno, nei nostri esperimenti, del fattore vasale, unitamente alle modificazioni circolatorie o per meglio dire alla riduzione della corrente sanguigna che si stabilisce in seguito alla legatura dei vasi emulgenti, sono già motivi che possono essere nel complesso sufficienti a spiegare il perchè nei nostri esperimenti si siano avuti dei risultati in contrasto con quelli ottenuti dagli altri ricercatori.

Concludendo, nei miei esperimenti il processo infiammatorio che nel rene si inizia e si svolge non ha mostrato alcuna attrazione verso i microrganismi circolanti. La quantità minore del numero di germi riscontrati, rispetto

a reni normali, nei reni a peduncolo legato è da attribuirsi, con tutta probabilità, alla scarsità della quantità di sangue circolante in questi ultimi per la riduzione del circolo sanguigno.

La negatività dei miei esperimenti rispetto all'ipotesi che li ha suggeriti dimostra quindi — pur non escludendo il valore dei risultati delle ricerche di Ascoli A., Sager e Nickel, Menkin, in quanto che nei miei casi accanto ad un processo infiammatorio esiste, e più imponente, un processo di necrobiosi — che il tropismo di germi viventi non patogeni verso un tessuto infiammato non è così cospicuo e così forte da non obbedire alle leggi della riduzione del circolo vasale.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Spagnol. Bioch. e Terap. Sper., anno XIV, fasc. VII, 1927.
(2) Id. Atti della Soc. Medico-Chirurgica di Padova, anno V, 1927.
(3) Salvioli I. e Oselladore. Giorn. di Batteriol. e Immunol., vol. III, n. 3, pagg. 145-150, 1928.
(4) Findley G. Marshall. Journ. of Pathol. and Bakteriol., vol. XXXI, pag. 633, 1928.
(5) Frank. Deutsches Arch. f. Klin. Med., vol. CLX, pag. 159, 1928.
(6) Ascoli A. Minerva Medica, n. 23-bis, giugno 1928.
(7) Id. Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia, fasc. VI, 1929; Bioch. e Terap. Sper., fasc. XII, 1929.
(8) Id. Ibid., fasc. VI, 1931; Bioch. e Terap. Sper., fasc. IX, 1931.
(9) Id. Communication faite au IIe Congrès Internat. de Pathol comparée, Paris, 14-18 ottobre 1931.
(10) Bareggi. Bioch. e Terap. Sper., fasc. VI, aprile 1930.
(11) Pizzetti. Ibid., fasc. V, maggio 1930.
(12) Ascoli A. e Naj. Ibid., fasc. VI, giugno 1930.
(13) Naj. Ibid., fasc. V, maggio 1932.
(14) Vaghi. Ibid., fasc. VII, luglio 1930.
(15) Omodei Salè. Ibid., fasc. VIII, agosto 1930.
(16) Ascoli A. e Setti. Ibid., fasc. IV, aprile 1930; fasc. I, gennaio 1931; fasc. VII, luglio 1931.
(17) Petrillo. Ibid., fasc. XII, dicembre 1931.
(18) Cremonesi. Ibid., fasc. X, ottobre 1932.
(19) Sager e Nickel. Arch. of Surg., vol. XIX, pagg. 1086-1089, 1929.
(20) Rosenow. J. Dent. Res., I, 205, 1919.
(21) Id. Surg. and Obstetr., Bd. 33, 1921.
(22) Id. La Stomatologia, 8, 1930.
(23) Id. Fortschr. d. Zahnheilk., agosto 1930.
(24) Schottmüller. Münch. Med. Woch., 1, 74, 1927.
(25) Id. Fortschr. d. Zahnheilk., 8, 1930.
(26) Lehmann. Ibid., agosto 1930.
(27) Sacchi. Giorn. di Batteriol. e di Immunol., agosto 1932.
(28) Jona. Ibid., agosto 1932.
(29) Pecco e Trivellini. Arch. Ital. di Chirurgia, 1931.
(30) Mussa. Clinica ed Igiene Infantile, febbraio 1931.
(31) Mollo. Giorn. di Batteriol. e di Immunol., novembre 1933.
(32) Galansino. Ibid., novembre 1933.
(33) Menkin V. Journ. of Exp. Med., 53, 171, 179 e 647, 1931.
(34) Id. Archives of Pathology, 12, 802, 1931.
(35) Id. Archives of Intern. Medic., 48, 249, 1931.
(36) Talma e Nerva, Litten, Kuster, Aievoli. Citati da Michelazzi L.: Pathologica, vol. XXIII, pagg. 332-341, 1931.
(37) Sacerdotti e Frattin. Giornale R. Accademia di Medicina di Torino, 1901.
(38) Donati. Arch. per le Scienze Mediche, pag. 121, 1904.
(39) Ceccarelli. Arch. Ital. di Chirurgia, vol. XXXIV, 1933.

RIASSUNTO.

L'A., dopo aver riferito quanto risulta dalla letteratura sul fenomeno della localizzazione o del richiamo dei germi nei tessuti od organi comunque lesi e le controversie che sussistono nella interpretazione di esso, espone i risultati di ricerche proprie con le quali si è proposto di indagare quale valore potessero avere, in rapporto a reni normali, le alterazioni conseguenti alla legatura di tutti gli elementi del peduncolo di un rene, rispetto all'afluenza in questo di germi inoculati in circolo.

Avendo avuto risultati opposti a quelli ottenuti dagli altri ricercatori che si sono occupati dell'argomento, l'A. conclude dicendo che la negatività dei suoi esperimenti rispetto all'ipotesi che li ha suggeriti — pur non escludendo il valore dei risultati delle ricerche degli altri AA. che si sono interessati della questione, in quanto che nei suoi casi accanto ad un processo infiammatorio esiste, e più imponente, un processo di necrobiosi — dimostra che il tropismo di germi viventi non patogeni verso un tessuto infiammato non è così cospicuo e così forte da non obbedire alle leggi della riduzione del circolo vasale.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLI Roma, 1° Luglio 1934 - XII Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.

Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Sulla possibilità di formazione di cellule giganti in culture di midollo osseo sottoposte all'azione di emanazione di radio.

Dott. M. Torrioli, assistente volontario.

M. Giusti, laureando.

La formazione di cellule giganti in colture di tessuti è stata già ripetutamente osservata. Ricorderemo le osservazioni degli AA. che si sono occupati della infezione di culture da parte dei bacilli di Koch, i quali hanno potuto notare la formazione di cellule giganti quasi sicuramente di origine sinciziale inglobanti bacilli ed in tutto riportabili alle cellule giganti tubercolari osservabili comunemente in istopatologia (Maximow e la sua scuola). Ricorderemo anche l'osservazione di formazioni sinciziali attorno a fili di garza, fibre vegetali, ecc., analoghe alle comuni cellule giganti da corpo estraneo.

Il fenomeno invece su cui intendiamo richiamare l'attenzione nella presente nota, appare, anche a un esame superficiale di natura ben più complessa; sia perchè esso si presenta in condizioni molteplici di esperimento, sia perchè il tipo di cellule giganti che in esso viene prodotto, non appartiene sicuramente a quello delle comuni cellule giganti abitualmente note in istopatologia e da queste ultime si differenzia in modo netto, pur non riuscendo facile, come avremo in seguito a dire, un giudizio sicuro sulla sua

natura. Dobbiamo, infine, subito avvertire che per ora abbiamo potuto osservare questo fenomeno esclusivamente in culture di midollo osseo, essendoci di queste esclusivamente occupati; però non possiamo escludere, quantunque per i motivi che esporremo in seguito ci sembri poco probabile, che esso possa verificarsi, sotto opportune condizioni d'esperimento, anche per culture di altri stipiti cellulari.

Ecco in breve di che cosa si tratta: Scorrendo le diverse centinaia di culture di midollo osseo di cavia, allestite con la tecnica usuale, che ci è occorso di osservare nel corso degli studi su di esse condotti, non ci è mai capitato d'osservare, sia a fresco, sia dopo colorazione, alcuna figura che potesse mai far pensare a formazione di cellule giganti in genere e di quelle attualmente in questione in specie. Bisogna, quindi, subito ammettere che tale fenomeno sia completamente assente, o per lo meno ridotto a proporzioni modestissime, nelle condizioni abituali di cultura in assenza, cioè, di ogni stimolo, che non sia inerente alla stessa vita in cultura.

È precisamente in quelle culture in cui, per mezzo di adeguati stimoli biologici si sia provocata una grave distruzione cellulare, che si cominciano a notare fenomeni degni d'interesse. Prendiamo, ad esempio, le culture a cui sia stata aggiunta una forte dose di tossina tifica. In una precedente nota uno di noi ha già detto che in queste condizioni di esperimento, si verificano nell'alone di emigrazione delle cellule mieloidi, piccoli aggruppamenti cellulari composti di circa 7-8 elementi. Prolungando il tempo di incubazione è possibile, talora, notare come in tali aggruppamenti che presentano nuclei ancora ben colorabili, mentre le cellule attorno presentano i più gravi segni di degenerazione, una fusione di protoplasmi che formano una massa unica, granulosa, fortemente tingibile con l'eosina e che anche con i più forti ingrandimenti non presenta più alcuna traccia dei limiti cellulari. Entro tali masse son sempre ben riconoscibili i nuclei fortemente colorati, talora normali. talora con figure di picnosi, di carioressi e di cromatolisi. Molto raramente e non sempre in maniera tale da escludere ogni dubbio, si notano figure che potrebbero far pensare a fenomeni di fusione nucleare. Ripetiamo che tali fatti sono piuttosto rari, incostanti e che talora è necessario scorrere più di un preparato per trovare figure convincenti. È anche vero, però, che in quei preparati in cui tali figure si rinvengono, esse si presentano con una certa frequenza e, per lo più, in determinati punti della cultura. In altri termini si ha l'impressione che nel determinismo del fenomeno entrino fattori particolari che per ora sfuggono alla nostra osservazione.

Ma i fatti più notevoli si hanno in culture di midollo sottoposte all'azione di emanazione di radio; ed è precisamente su queste che intendiamo richiamare particolarmente l'attenzione.

Il dispositivo usato per queste esperienze era dei più semplici.

I tubicini contenenti emanazione venivano montati con della cera su di un vetrino portaoggetti per uno spazio approssimativamente corrispondente a quello occupato dalla goccia di plasma delle culture. Rispettivamente sopra e sotto il vetrino portante i tubi venivano disposte tre culture che, per mezzo di appositi sostegni di vetro venivano a trovarsi ad un centimetro di distanza l'una dall'altra. Le culture vicine un centimetro all'emanazione, che chiameremo 1, venivano così sottoposte tanto all'azione dei raggi β che dei raggi γ; mentre le coppie 2 e 3 lontane rispettivamente 2

e 3 centimetri dall'emanazione, ricevevano praticamente solo raggi γ in dosi decrescenti con il quadrato della distanza. Tutto il dispositivo veniva chiuso in una scatola di piombo di adeguato spessore per impedire l'azione dell'emanazione sulle culture controllo. Le culture erano allestite con il metodo solito, con midollo osseo di cavia, in plasma eparinato pure di cavia senza estratto embrionale.

Disponendo così l'esperimento, nelle culture numero 1 (più vicine all'emanazione), si nota generalmente una necrosi massiva, tanto dell'espianto, quanto dell'alone di migrazione, quando questo ha avuto tempo di formarsi. Questa necrosi massiva va imputata all'azione dei raggi β che, anche secondo altri sperimentatori, hanno precisamente proprietà altamente necrotizzante (Lacassagne e Grigouroff) (1).

Nelle culture 2 e 3 invece, sottoposte esclusivamente all'azione dei raggi γ in dosi decrescenti con il quadrato della distanza, si notano necrosi parziali più o meno imponenti e che presentano elettività più o meno spiccata per le cellule meno mature. Per maggiori dettagli rimandiamo al lavoro in corso di pubblicazione e agli studi precedenti di Lacassagne e Grigouroff.

Quello che a noi più interessa è che in aloni più o meno fortemente colpiti dall'irradiazione, è dato osservare qua e là, isole di cellule perfettamente conservate strettamente raggruppate le une alle altre, notevolmente rassomiglianti a quelle già descritte nelle culture sottoposte all'azione di tossina tifica. Anche qui è dato osservare la fusione del protoplasma e qui, meglio che nelle precedenti condizioni di esperimento, si possono rintracciare talora chiari ed evidenti i segni della fusione nucleare (vedi fig. 1). Infine in culture sottoposte a dosi piuttosto forti, non tali però da provocare necrosi o comunque lesioni più o meno gravi di cellule prossime alla maturazione, come: promielociti, mielociti e polinucleati, è dato osservare non costantemente, ma spesso in modo assai netto il quadro seguente.

Vicino all'espianto, ma talora anche a una certa distanza da esso, si notano non più piccole isolette di cellule conservate, ma grandi gruppi di un centinaio di cellule, appartenenti tutte per lo più al tipo adulto, tutte in perfetto stato di conservazione e tutte giacenti nello stesso piano. Per lo più al centro di questi grossi cumuli, simultaneamente, e come attorno ad un unico focolaio, si notano gruppi di cellule giganti del tipo rappresentato dalla fig. 2. Come è facile rilevare da tale fotografia, alcune di queste cellule sono notevolmente grandi, raggiungendo talora il perimetro di 10 o 15 polinucleati ravvicinati. Il protoplasma presenta un aspetto tipicamente e uniformemente granuloso, pur senza dimostrare mai granulazioni individuabili, inclusioni, gocce di grasso o vacuoli. Il contorno è per lo più particolarmente rotondeggiante; non sono però infrequenti prolungamenti lobari o clavati. Il nucleo, con grosse masse di cromatina fortemente tinta, e a struttura apparentemente piuttosto grossolana, si presenta generalmente a forma di un cilindroide avvolto su se stesso. Tale forma però non è costante, essendo possibili le figure più diverse fino alle più irregolari. Accanto a tali forme, come ben si vede nella fig. 2, se ne notano generalmente diverse altre, con varietà di aspetto notevolissime. Costante è l'aspetto del protoplasma, sempre simile a quello della forma precedentemente descritta. La forma

(1) Arch. für exp. Zellforschung besonders Gewebezüchtung, 6, 303, 1928.

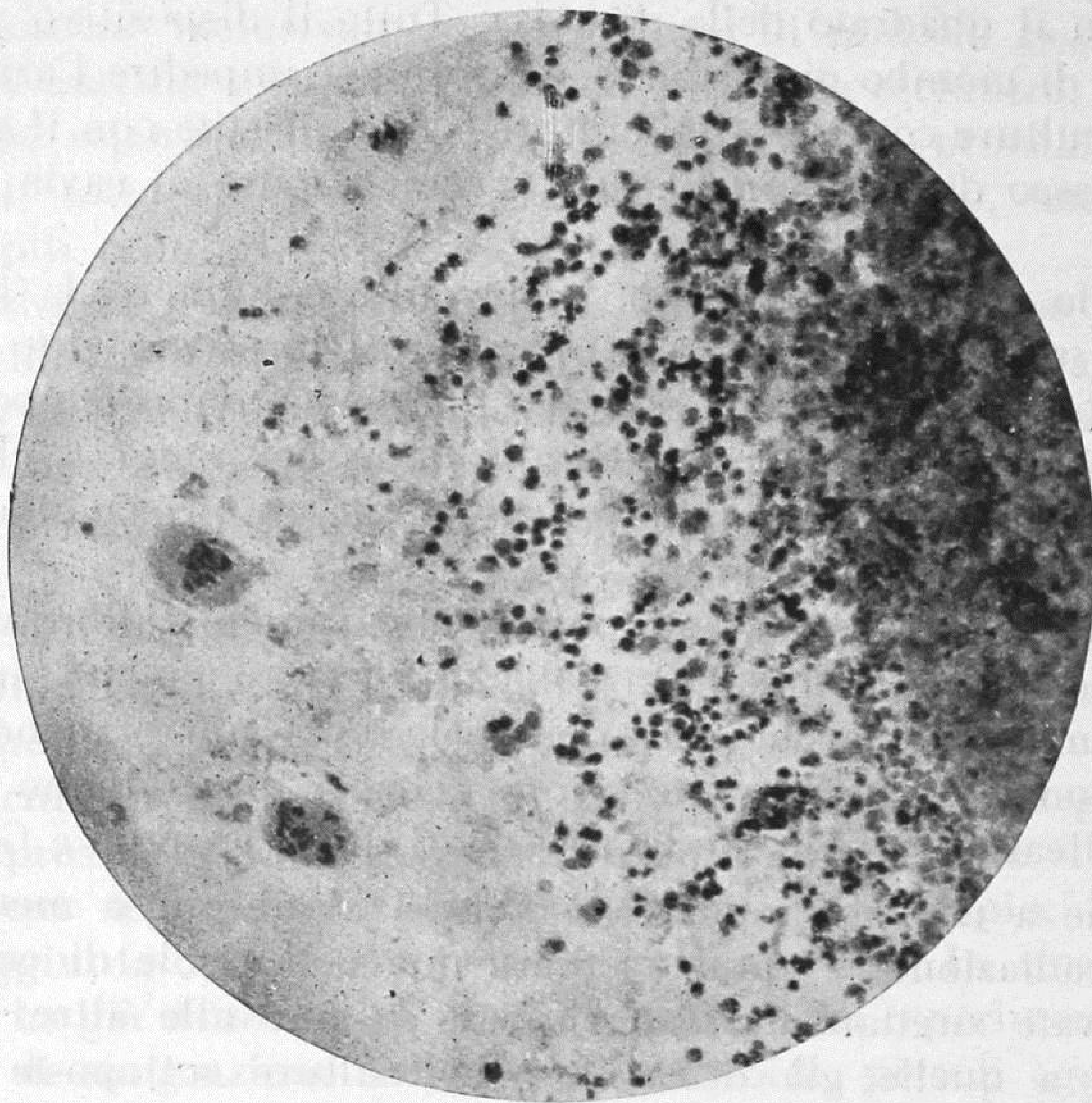


FIG. 1. — Fenomeni di fusione cellulare in campi necrotici. Cultura irradiata. Focolaio irradiante: mc. 39 (24 ore).

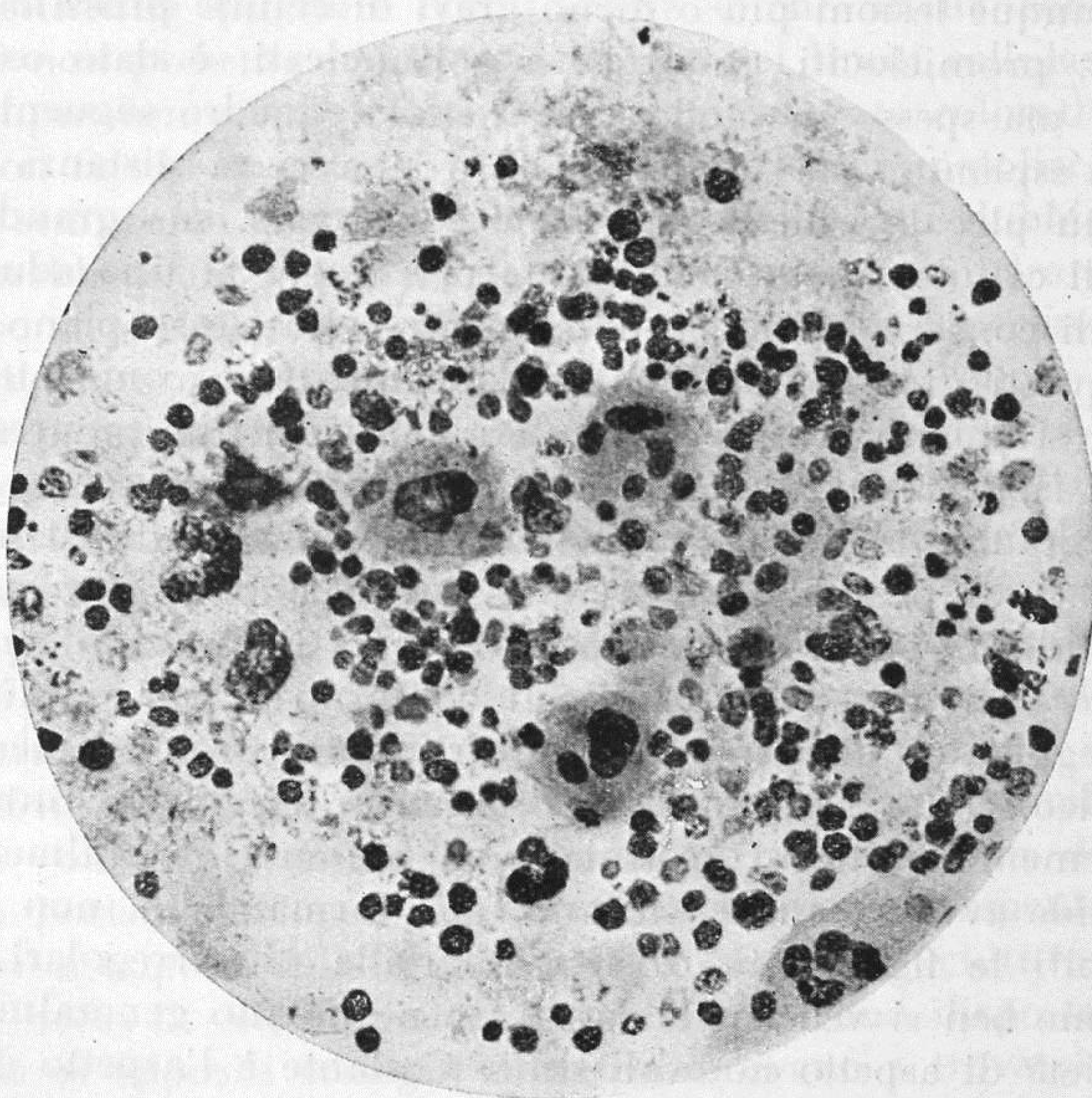


FIG. 2. — Vari campi di formazione di cellule giganti. Culture irradiate. Focolaio irradiante: mc. 31,60 (24 ore).

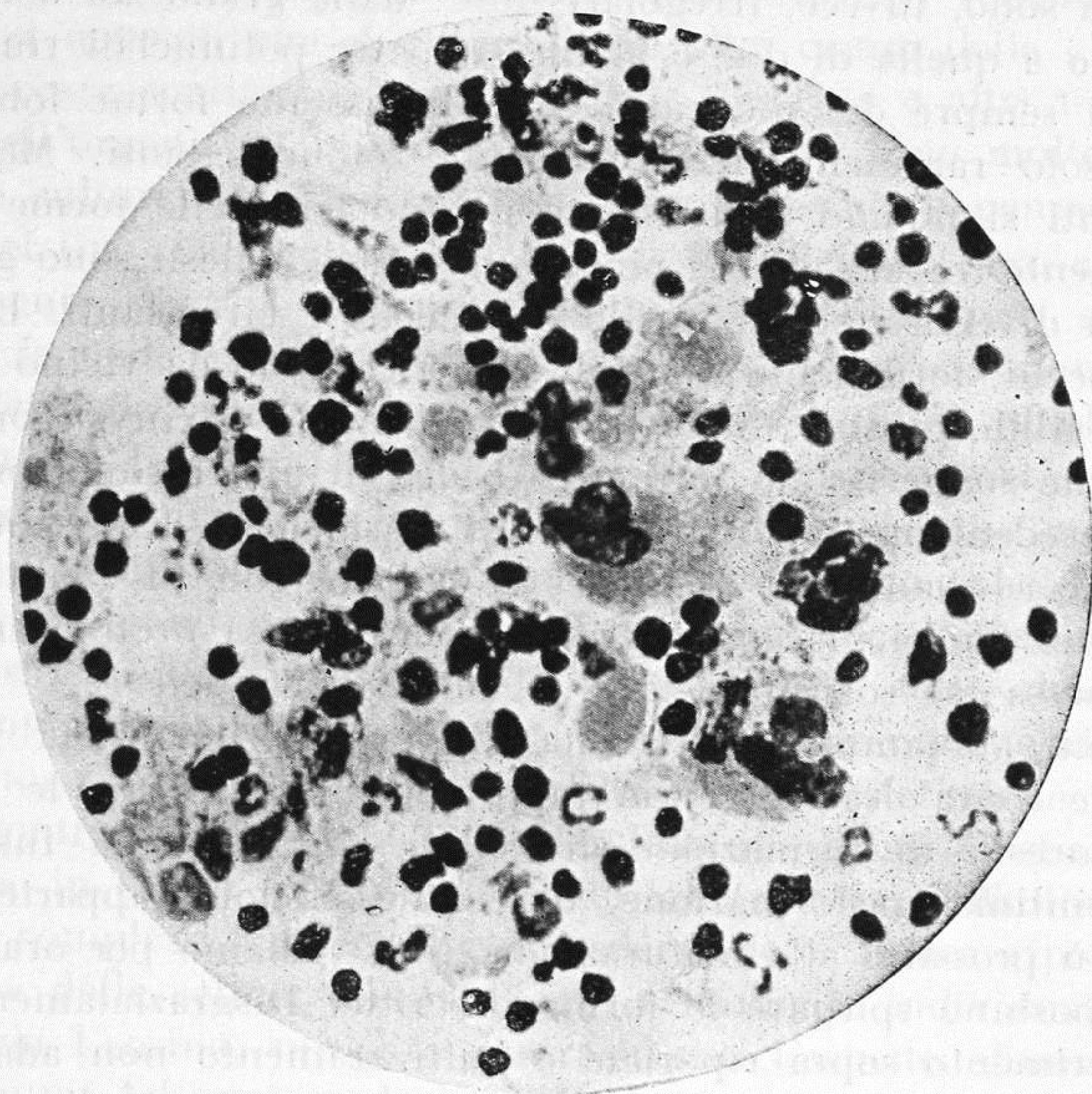


FIG. 3.

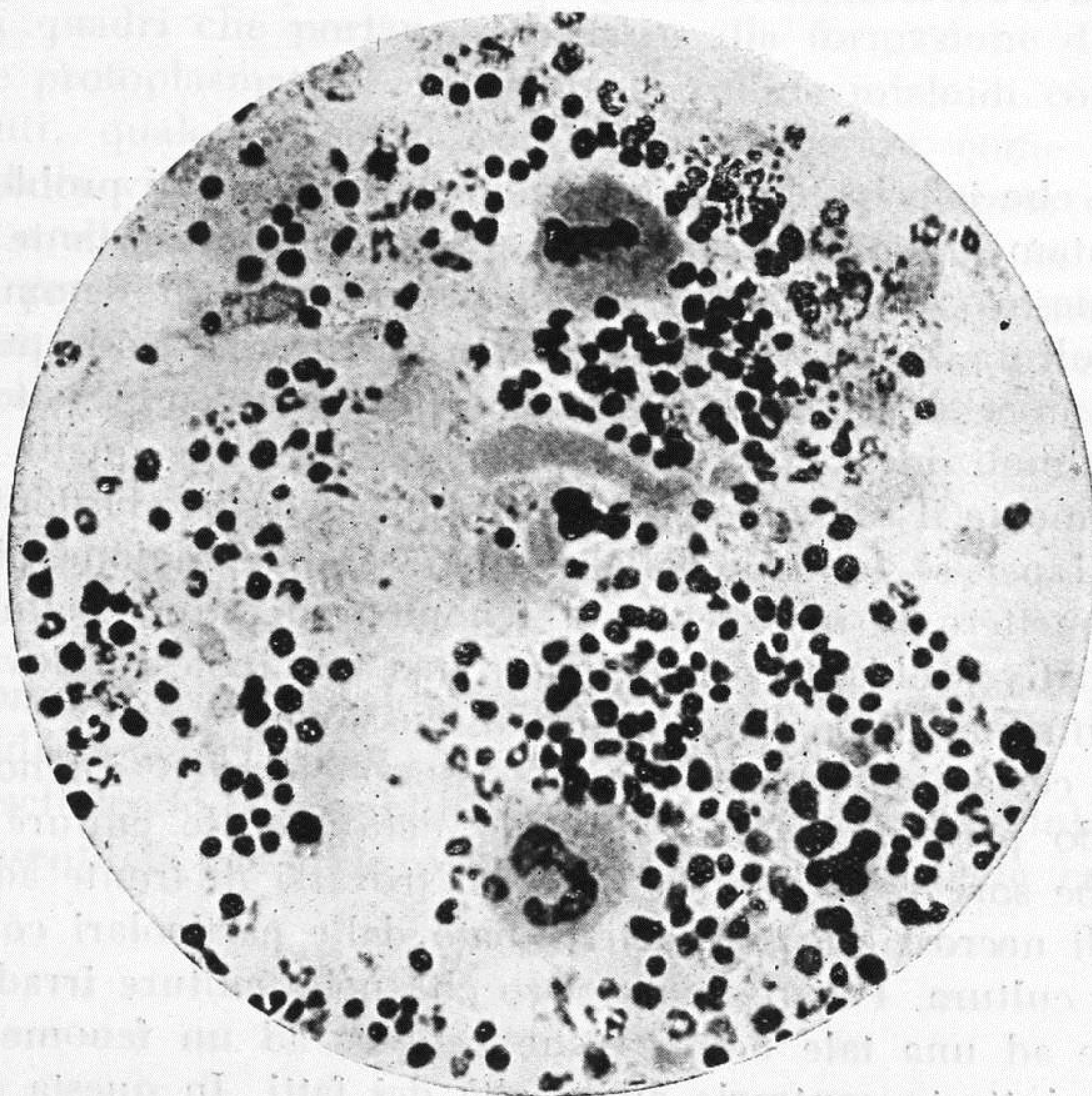


FIG. 4.

FIGG. 3-4. — Vari campi di formazione di cellule giganti. Culture irradiate. Focolaio irradiante: mc. 31,60 (24 ore).

e la grandezza sono, invece, irregolarissime: dalla grandezza delle cellule di cui sopra, fino a quella di due o al massimo tre polinuclati riuniti. Il contorno è quasi sempre dei più capricciosi. Si notano forme lobari, clavate, allungate e solo raramente irregolarmente rotondeggianti. Ma gli aspetti più interessanti si notano sicuramente nei nuclei. Nelle forme più piccole non è infrequente trovare ancora più di un nucleo. Questi sono generalmente di aspetto già diversissimo da quello delle cellule circostanti. La cromatina è a grossi blocchi, fortemente tingibili, che ricordano da vicino l'aspetto dei nuclei delle cellule giganti. Nelle forme intermedie si rinvengono di aspetti più svariati che suggeriscono tutti però l'idea di una fusione progressiva di nuclei già precedentemente ed intimamente trasformati. È da notare che qui, contrariamente a quanto ho detto per le culture con tossina tifica, non si osserva mai nei nuclei giacenti entro un'unica massa protoplasmatica alcun aspetto che possa far sospettare una degenerazione nucleare.

Da quanto abbiamo detto risulta chiara a prima vista l'ipotesi che tutte le figure sopra descritte, non rappresentino altro che le varie fasi di un unico processo di formazione di cellule giganti dalla fusione, previa profonda ed intima trasformazione, di cellule mieloidi appartenenti per lo più ai tipi più prossimi alla maturazione. Non vediamo per ora altre ipotesi logiche che possano spiegare le forme descritte. Disgraziatamente le condizioni di esperimento sopra riportate e l'attrezzamento non adatto a questo nuovo tipo di ricerche, non ci hanno per ora permesso di seguire al microscopio, la cultura viva sottoposta all'azione di emanazione di radio. Speriamo quanto prima di proseguire le ricerche in questo senso, appena il dispositivo in via d'attrezzamento sarà in grado di funzionare.

***

Ammesso che tale ipotesi sia giusta, non son pochi i problemi che sorgono immediatamente attorno ad essa; e prima e più importante la domanda abituale in questo genere di esperienze: si tratta di un fenomeno proprio della vita in cultura, o si deve vedere in esso un accenno e, sia pure, un rudimento di un processo che si svolge anche nell'organismo, sotto l'azione di determinati stimoli identici o biologicamente simili a quelli da noi impiegati? Certamente il sovrapporsi dello stimolo delle irradiazioni alla vita in cultura già di per sè lontana dalla norma, sarebbe ragione più che sufficiente ad ammettere la insorgenza di fenomeni di atipia cellulare. Nessun elemento probativo abbiamo per escludere una tale ipotesi e dovremo tenerla sempre presente nel corso della nostra discussione.

Con una certa sicurezza invece si possono escludere i fenomeni necrobiotici tenendo presente quanto abbiamo detto per le culture con tossina tifica, potrebbe sorgere spontanea l'idea di trovarsi di fronte ad un particolare aspetto di necrosi cellulare determinato dalle particolari condizioni ambientali della cultura. Però è anche vero che nelle culture irradiate, il fenomeno assurge ad una tale nettezza che pensare ad un fenomeno necrobiotico, sembra piuttosto contrario alla realtà dei fatti. In questa seconda serie di esperienze infatti, si arriva alla formazione di vere e proprie cellule giganti perfettamente individuate che non presentano nessun segno di degenerazione

e che si dimostrano, anzi, in perfetto contrasto con i fenomeni necrotico-degenerativi notevoli che si osservano in altri campi della cultura. E allora volendo cercare somiglianze tra le cellule descritte e altri tipi abitualmente esistenti nell'organismo le ipotesi attendibili non sono molte.

Per le culture con tossina tifica si sarebbe potuto pensare a formazioni cellulari del tipo delle cellule del tipo di Rindfleisch. Però a parte l'aspetto completamente diverso, è noto come queste cellule non siano altro che attivissimi fagociti e che la pluralità del loro nucleo sia mentita dai residui nucleari dei leucociti fagocitati. Siamo lungi, quindi, dagli aspetti sopra descritti in cui la natura fagocitaria si può escludere nel modo più netto.

Nelle culture irradiate le ipotesi più logiche si riducono a ben poche. Le cellule descritte possono richiamare alla memoria solo due tipi esistenti nell'organismo sano e patologico; e precisamente le cellule giganti tipo Sternberg e le cellule megacariocitiche. A parte il fatto che le prime sono relativamente rare in istopatologia e, per lo più circoscritte ai processi linfogranulomatosi, a me pare che anche le loro caratteristiche morfologiche e tintoriali contrastino con quelle degli elementi di cui ci stiamo occupando. Se il nucleo in esse è spesso fortemente lobato, assai difficilmente raggiunge gli aspetti complessi quali possono vedersi nelle figure riportate. Anche il protoplasma delle cellule di Sternberg, nettamente individuato e fortemente tingibile con l'eosina, mi pare contrasti con l'aspetto sfumato e granuloso sopra descritto. Ad ogni modo i caratteri non sono così decisi da poter giungere ad una netta conclusione. Riassumendo la discussione possiamo così concludere: Nelle culture di midollo osseo di cavia, sottoposte a vari stimoli patologici ma sopratutto in quelle esposte all'irradiazione del radon si può assistere a quadri che portano a pensare alla formazione di cellule giganti da fusione protoplasmatica e nucleare di cellule mieloidi contigue. Tali cellule giganti, qualora non si vogliano considerare come prodotti atipici esclusivi della vita in cultura, possono essere riavvicinate o alle cellule di Sternberg o alle cellule megacariocitiche. Per le ragioni su esposte noi propendiamo per le forme megacariocitiche, ma allo stato attuale delle esperienze, una affermazione sicura è impossibile e, solo ulteriori ripetute ed accurate ricerche, potranno portare dati che conducano ad una certezza assoluta.

RIASSUNTO.

Vengono descritte cellule giganti formatesi in culture di midollo osseo sotto l'irradiazione del radon.

Non escludendo la possibilità di fenomeni di atipia cellulare, viene anche tenuta presente la possibile natura megacariocitica delle cellule stesse.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal Prof. G. ZAGARI.

Ricerche sulla glicoscialia dei normali e dei diabetici.

ALDO LUISADA, aiuto e docente.

PREMESSE.

Sul contenuto glucosico della saliva umana si è scritto ripetutamente e ripetutamente si sono istituite ricerche. Però assai di rado queste ricerche sono state svolte in modo sistematico e ancora più raramente esse sono state eseguite con metodi e con tecnica idonei allo scopo. Questa ritengo sia la causa dei risultati discordanti, che esistono nella letteratura e che vanno dalla negazione assoluta sino all'affermazione di una soglia costante di eliminazione per il glucosio.

Alcuni autori hanno lavorato sperimentalmente su animali, altri sull'uomo, studiando per lo più dei diabetici, ma considerando anche qualche soggetto sano.

Data la notevole diversità di funzione e di composizione chimica della saliva nelle varie specie e data la possibilità di svolgere agevolmente delle ricerche sull'uomo, a quest'ultimo ho ristretto le indagini, convinto di poter ugualmente raggiungere lo scopo. Però ho pensato di scindere in due parti lo studio, considerando da un lato la saliva di soggetti normali, o meglio di soggetti con normale ricambio degli idrati di carbonio, considerando dall'altro la saliva di soggetti con alterato ricambio degli idrati di carbonio.

Esposti i dettagli di tecnica, riferirò per ognuna delle due categorie i precedenti storici e le ricerche svolte sui malati.

TECNICA.

Credo inutile esporre in dettaglio i procedimenti tecnici usati dalla grande maggioranza degli autori che mi hanno preceduto; si tratta per lo più di macrometodi di dosaggio (Fehling, Bertrand, ecc.), cioè di metodi inadatti allo scopo, sia per la scarsa sensibilità (non permettono abitualmente di dosare quantità di glucosio inferiori a 1 per mille), sia anche per la non grande precisione. Fanno eccezione solo le ricerche di Vignolo-Palombella (37), eseguite col micrometodo di Bang.

Per mio conto mi sono attenuto ad un micro-dosaggio, impiegando però particolari cautele, sulle quali è necessario soffermarci brevemente.

1) *Preparazione del soggetto.* — I soggetti venivano esaminati la mattina, trovandosi essi a digiuno sin dalla sera precedente. Prelevato il sangue per la glicemia (che spesso veniva contemporaneamente eseguita), si faceva procedere ad una serie di lavaggi della cavità orale con acqua pura fredda o tiepida, allo scopo di asportare eventuali detriti, muco, residui purulenti delle gengive, ecc. Dopo il lavaggio si attendevano 5-10 minuti perchè le tracce dell'acqua venissero assorbite, quindi si invitava il soggetto a

sputare ripetutamente in una provetta con imbutino, cercando di raccogliere 5-10 cc. di saliva.

In casi particolari, quando la secrezione era scarsa, di per sè o perchè si erano in seguito somministrati farmaci inibitori, si cercava di promuovere la secrezione in via puramente meccanica, facendo tenere in bocca un corpo inerte della grandezza di una comune pastiglia o l'estremo di una pipetta di vetro.

2) *Eliminazione di cause di errore*. — Tre cause di errore sono sopra tutto da prendere in considerazione nel dosare il glucosio della saliva, e cioè le sostanze proteiche, la mucina, il glicogeno.

Le *sostanze proteiche* venivano sempre allontanate mediante i comuni procedimenti di tecnica, come sarà detto tra breve.

La *mucina* può anch'essa dar luogo ad un certo innalzamento dei valori ottenuti, come una serie di ricerche comparative mi ha mostrato. Perciò, dopo i primi tempi, ho sempre demucinizzato il liquido, prima di procedere al dosaggio.

La presenza di *glicogeno* nella saliva è stata affermata da Yamaguchi (39). Non ho elementi personali per confermare o escludere quest'affermazione. Certo devo osservare che col metodo da me impiegato, se glicogeno esisteva, questo doveva necessariamente venire idrolizzato e trasformato in glucosio, venendo quindi ad esser compreso nelle cifre definitive. Ma, poichè i metodi di dosaggio del glucosio che non determinano idrolizzazione del glicogeno sono troppo grossolani per essere impiegati, non ho veduto alcuna possibilità di escludere questa causa di errore, a cui del resto credo debba esser dato scarso valore.

3) *Procedimento generale*:

a) si preleva la saliva in una provetta contenente del fluoruro di sodio, che viene commisto per quanto è possibile, agitando spesso il recipiente;

b) si fanno cadere I-II gocce di acido acetico glaciale nella provetta per far precipitare la mucina, quindi si lascia il recipiente immobile per 2-3 ore;

c) dalla parte media del liquido contenuto si preleva *mezzo* cent. cubo mediante una pipetta graduata, evitando sia la schiuma superficiale che il sedimento; si mette il liquido prelevato in una provetta da 8 cc. e si aggiungono 6 cc. di liquido dealbuminizzante D (sec. Condorelli), lasciando per 4 ore all'oscuro;

d) si filtra in un palloncino, attraverso un filtro depurato adatto e si lava il filtro con 6 cc. del liquido E (sec. Condorelli);

e) quindi si procede al dosaggio del glucosio seguendo le norme del II micrometodo di Bang;

f) nell'eseguire il calcolo si rapporta la cifra a 1000 cmc. di saliva demucinizzata.

Ho creduto di dover eseguire in questo modo perchè, come vedremo tra breve, ho constatato talvolta notevole differenza tra saliva contenente muco e saliva priva di muco, sia per le cause di errore date dalla mucina, sia perchè le due qualità di saliva non sono identiche quanto a contenuto di glucosio. D'altra parte non era il caso di rapportare il computo alla saliva totale, dato che il muco vischioso non è facile a pipettare e può rendere meno esatta la misura anche in via meccanica. Per tutti questi motivi ho moltiplicato i controlli e di tanto in tanto ho eseguito nelle varie ricerche delle prove comparative di dosaggio su saliva bruta e su saliva demucinizzata.

I. — LA GLICOSCIALIA DEI SOGGETTI CON NORMALE RICAMBIO DEGLI IDRATI DI CARBONIO.

Precedenti storici.

Sono scarsi gli studi svolti sulla saliva di soggetti normali, o comunque su quella di individui a glicemia normale. I biologi per lo più hanno svolto ricerche su animali, mentre i patologi si sono limitati a studiare i diabetici. Prevale l'opinione che la saliva umana sia *priva di glucosio*, così come priva ne sarebbe quella normale degli animali. Questa affermazione, ripetuta nei comuni trattati di fisiologia, viene confermata da vari ricercatori, i quali ammettono non solo l'assenza di glucosio nelle per-

sone sane, ma ritengono che esista una *soglia di eliminazione*, soglia molto elevata, corrispondente cioè ad una glicemia di 7-8 per mille.

In particolare negano presenza di glucosio nella saliva, sia dell'uomo che degli animali, Frerichs (17), Claude Bernard (9), Verneuil (36), Pagliai (27).

Per quanto riguarda gli animali, secondo Carlson e Ryon (7) esisterebbero tracce di glucosio nella saliva normale dei *gatto*, a differenza di quella di altri animali, e il glucosio sarebbe in maggior quantità nella saliva simpatica che in quella vagale. Però ricerche di controllo di Mestrézat e Lisbonne (24) dimostrerebbero che il fenomeno osservato è in gran parte imputabile all'azione iperglicemizzante dei narcotici impiegati o all'eccitazione data dalla contenzione, negli esperimenti svolti senza narcotici.

1. Ricerche svolte su normali.

Ho eseguito in primo tempo lo studio puro e semplice di alcune persone normali, medici e studenti di medicina; quindi sono passato allo studio della saliva di ammalati degenti in Clinica per forme varie non interessanti il ricambio, e cioè aortitici, soggetti con affezioni nervose, ex-malarici, cardiorenali, gastropatici, ecc. Ho così in tutto studiato *31 soggetti* con glicemia normale o paranormale e privi di glicosuria, eseguendo un totale di 37 dosaggi di glicoscialia.

I risultati sono esposti nella Tab. I e contrastano con quanto è stato sin qui affermato; infatti *nella saliva normale esiste costantemente presenza di glucosio*, per quanto in quantità assai modesta ed oscillante tra estremi assai distanti. Di regola nei normali si hanno cifre di gr. 0,10-0,30 p. mille di glucosio, se si dosa su saliva con mucina, cifre di gr. 0,03-0,15, se si dosa su saliva demucinizzata. In quest'ultimo caso è necessario attenersi alle norme già indicate, cioè eseguire il dosaggio su mezzo cent. cubo, perchè eseguendolo su 1/10 cc., così come si fa abitualmente per la glicemia, può accadere di trovare un reperto negativo, dato il piccolo margine che esiste tra lo zero e la quantità reale.

Però non tutti i soggetti hanno quantità così basse, chè alcuni hanno mostrato delle cifre assai più elevate, sino a gr. 0,30 p. mille per la saliva demucinizzata e sino a gr. 0,37 p. mille per quella normale.

La tabella indica i valori trovati e pone in rilievo la grande diversità di essi, in gran parte inerente alla qualità della saliva, come le ricerche ulteriori mi hanno permesso di dimostrare.

2. Prove di carico su normali.

Scorrendo la letteratura non mi risulta che tali prove siano state eseguite sull'uomo per valutare le modificazioni della glicoscialia, dato che questa era negata.

Sul cane sono state eseguite prove di carico da Weyert (38), da Verneuil (36), da Grünbaum (19), iniettando soluzioni glucosate. Essi avrebbero trovato tracce di glucosio nella saliva quando la glicemia giungeva ad un tasso molto elevato.

Anche Rathéry e Binet (31) avrebbero trovato pure tracce di glucosio in un cane, al quale avevano iniettato endovena una soluzione di glucosio al 35 ‰ (non dosata la glicemia).

Constatata invece l'esistenza di glucosio nella saliva dei soggetti normali, ho cercato di vedere quale rapporto la legasse con la glicemia; perciò, prescelti dei soggetti adatti, misurata la glicemia e la glicoscialia, ho introdotto per sonda 200 grammi di saccarosio disciolti in 250 cc. di acqua; quindi, estratta la sonda, sciacquata la bocca, ho misurato ad intervalli regolari di tempo la percentuale di glucosio nel sangue e nella saliva.

Il risultato delle mie ricerche è esposto nella Tab. II. È evidente che *la glicoscialia subisce delle variazioni secondo una curva che, pur attraverso ondulazioni e sfasamenti, segue l'andamento della curva glicemica.*

3. Prove farmacodinamiche su normali.

Desiderando conoscere quali elementi chimici e nervosi contribuissero a determinare il passaggio del glucosio nella saliva, ho indagato l'azione rispettiva sulla glicemia e sulla glicoscialia delle seguenti sostanze: *pilocarpina, adrenalina, atropina, morfina, florizina.* Alle tre sostanze agenti sul sistema vegetativo ho aggiunto la morfina, poichè essa dà una lieve iperglicemia e la florizina poichè, come è noto, tale sostanza è capace di provocare una glicosuria senza contemporanea iperglicemia. Non ho invece studiato sui normali l'insulina, poichè questa, abbassando la glicemia, avrebbe presumibilmente ridotto ancora la percentuale, già così bassa, del glucosio salivare, impedendo una determinazione precisa.

La pilocarpina è stata usata da varî AA. allo scopo di provocare sperimentalmente su animali scialorrea, ma per lo più senza preventive ricerche circa un sua azione eventuale sulla glicoscialia. Farroni (13) ha studiato florizina, morfina e adrenalina sul coniglio (determinando contemporaneamente scialorrea pilocarpinica) e non ha trovato glucosio nella saliva dopo le prime due sostanze; invece ne ha trovato minime tracce dopo adrenalina. Tale risultato contrasterebbe con quello di Pearce (28) che trovò piccole tracce di glucosio nella saliva del cane, cui aveva iniettato florizina.

Nelle tabelle III, IV, V, VI e VII vengono esposti i risultati delle mie ricerche sull'uomo.

Dalle prove, anche sommariamente considerate, risulta:

1) la *pilocarpina* determina scialorrea, determinando inoltre *diminuzione della glicoscialia,* o lasciandola inalterata, di fronte a glicemia praticamente inalterata (v. Tab. III);

2) l'*adrenalina* dà aumento della glicemia e *aumento anche maggiore della glicoscialia* (v. Tab. IV);

3) l'*atropina lascia inalterata la glicoscialia,* di fronte a glicemia pure inalterata (v. Tab. V);

4) la *morfina* dà modica iperglicemia, accompagnata da *aumento abbastanza notevole della glicoscialia* (v. Tab. VI);

5) la *florizina,* pur non elevando affatto la glicemia (*), dà un *aumento notevolissimo della glicoscialia,* mentre compare glicosuria (v. Tab. VII).

Le varie azioni farmacologiche si svolgono attraverso curve sensibilmente regolari.

(*) È noto che la florizina non dà mai iperglicemia; solo in condizioni particolari di esperimento (digiuno prolungato, ecc.) può dare ipoglicemia lieve. Per tale motivo non ho creduto necessario di fare una curva glicemica regolare durante l'azione della florizina.

TAB. I. — GLICOSCIALIA NORMALE.

N. e Nome	Diagnosi	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva normale (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)
1. Aq. Tommaso	Normale	—	0,10	—
2. Lu... A...	Id.	—	0,07	—
3. Id.	Id.	—	—	0,033
4. Po... I...	Id.	—	—	0,033
5. Maf... G.	Id.	—	—	0,033
6. Sant. Ettore	Id.	—	—	0,035
7. Mar. Domen.	Id.	—	0,035	—
8. Aq. Tom.	Id.	—	—	0,12
9. Greg... R.	Id.	—	—	0,15
10. Esp... M...	Cardio-renale	1,05	—	0,040
11. Pir... G...	Id.	0,95	—	0,033
12. Mar... R...	Disp. acida	—	0,037	—
13. Per... E...	Ulcera gastrica	—	0,030	0,030
14. Tin... S...	Ipercloridria	0,95	—	0,030
15. Pila... O...	Ulcera duodenale	—	—	0,15
16. Id.	Id.	1,05	—	0,27
17. De N... R...	Sosp. ulcera duoden.	—	0,19	0,16
18. Di Lo. Genn.	Pielonefrite	1,00	—	0,09
19. Pri. Arm.	Ulcera gastrica	1,05	—	0,08
20. Esp... Ge...	Ex-malarico	1,00	0,28	0,15
21. Aca... Sa...	Ulcera duodenale	1,20	0,30	0,22
22. Id.	Id.	—	0,24	0,16
23. Gr. Antonio	Ipertensione, aortite	1,20	—	0,24
24. Id.	Id.	—	0,23	0,16
25. Garg. Giov.	Mielite luetica	1,04	—	0,24
26. Id.	Id.	—	0,21	0,16
27. Stef... P...	Ulcera duodenale	—	—	0,17
28. Lup... An...	Id.	—	—	0,19
29. Espos. Gen.	Id.	—	—	0,17
30. Taf... V...	Ipercloridria	0,93	—	0,15
31. Mor. Giusep.	M. Parkinson	0,95	0,030	—
32. D'A... Sa...	Insufficienza aortica	1,00	0,030	—
33. Ar... L...	Lue	1,10	—	0,30
34. Id.	Id.	—	—	0,22
35. Nu... L...	Sciatica	—	—	0,30
36. Id.	Id.	1,05	—	0,22
37. Barb. Genn.	Id.	—	—	0,14

TAB. II. — PROVE DI CARICO (introd. gr. 200 saccarosio).

N. e Nome	Diagnosi	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Pil... Salvatore	Ulcera duodenale	1,05	0,27	Prima
		—	0,20	Dopo 15'
		1,60	0,35	Dopo 30'
		—	0,30	Dopo 45'
		1,28	0,39	Dopo 60'
		—	0,39	Dopo 75'
2. Nu... Luigi	Sciatica	1,05	0,22	Prima
		—	0,40	Dopo 20'
		1,72	0,44	Dopo 40'
		1,80	0,45	Dopo 60'
		1,72	0,40	Dopo 80'

TAB. III. — PROVE FARMACODINAMICHE CON PILOCARPINA (ctgr. 1).

N. e Nome	Diagnosi	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva normale (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Acam... Ciro	Ulcera duod.	1,20	0,30	0,22	Prima
		—	—	0,13	Dopo 15'
		—	—	0,13	Dopo 30'
		1,15	—	0,10	Dopo 45'
		—	—	0,10	Dopo 60'
2. Are... Luigi	Lue	1,10	—	0,30	Prima
		—	—	0,21	Dopo 15'
		—	—	0,16	Dopo 30'
		—	—	0,10	Dopo 45'
		—	—	0,13	Dopo 60'
3. Copp. Francesco . .	Diabete	2,35	—	0,27	Prima
		—	—	0,25	Dopo 15'
		—	—	0,27	Dopo 30'
		2,35	—	0,27	Dopo 45'
		—	—	0,27	Dopo 60'

TAB. IV. — PROVE FARMACODINAMICHE CON ADRENALINA (mgr. 1,5).

N. e Nome	Diagnosi	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva normale per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Di Lo... Gennaro . .	Pielonefrite	1,00	—	0,09	Prima
		—	—	0,19	Dopo 15'
		1,60	—	0,19	Dopo 30'
		—	—	0,26	Dopo 45'
		1,75	—	0,16	Dopo 60'
2. Espos. Gennaro . . .	Ex-malarico	1,00	0,28	0,15	Prima
		—	—	0,25	Dopo 15'
		1,45	0,32	0,25	Dopo 30'
		—	—	0,32	Dopo 45'
		1,20	—	0,25	Dopo 60'
3. Taf... Vincenzo . . .	Ipercloridria	0,93	—	0,15	Prima
		—	—	0,21	Dopo 15'
		0,90	—	0,25	Dopo 30'
		—	—	0,25	Dopo 45'
		1,25	—	0,30	Dopo 60'

TAB. V. — PROVE FARMACODINAMICHE CON ATROPINA (mgr. 1).

N. e Nome	Diagnosi	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Garg... Giovanni	Meningomielite luetica	1,04	0,24	Prima
			0,24	Dopo 15'
		1,05	0,24	Dopo 30'
		—	0,24	Dopo 45'
2. Grie... Antonio	Aortite, ipertensione	1,20	0,24	Prima
			0,24	Dopo 15'
		1,15	0,24	Dopo 30'
		—	0,24	Dopo 45'
3. Are... Luigi	Lue	—	0,35	Prima
		—	0,30	Dopo 15'
		—	0,35	Dopo 30'
		—	0,30	Dopo 45'
4. Pad... Gennaro	Lue epatica	—	0,32	Prima
		—	0,32	Dopo 15'
		—	0,32	Dopo 30'
		—	0,32	Dopo 60'
		—	0,30	Dopo 90'

TAB. VI. — PROVA FARMACODINAMICA CON MORFINA (ctgr. 1,5).

N. e Nome	Diagnosi	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Pri... Amilcare	Ulcera gastrica	1,05	0,08	Prima
		—	0,05	Dopo 15'
		1,28	0,16	Dopo 30'
		—	0,10	Dopo 45'
		1,03	0,08	Dopo 60'

TAB. VII. — PROVE FARMACODINAMICHE CON FLORIZINA (ctgr. 1 intramusc.).

N. e Nome	Diagnosi	Glicosuria (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Nu... Luigi	Sciatica	0	0,33	Prima
		10,50	0,42	Dopo 15'
			0,48	Dopo 30'
		0	0,46	Dopo 45'
			0,46	Dopo 60'
2. Are... Luigi	Lue	0	0,22	Prima
		6,00	0,36	Dopo 15'
			0,40	Dopo 30'
			0,42	Dopo 45'
		0	0,40	Dopo 60'
3. Barb. Gennaro	Sciatica	0	0,14	Prima
		10,00	0,44	Dopo 15'
			0,48	Dopo 30'
		0	0,42	Dopo 45'
			0,42	Dopo 60'

CONSIDERAZIONI.

Ho già esposto nella Tab. I il risultato delle indagini sul contenuto di glucosio della saliva normale. Come abbiamo veduto, essa contiene normalmente del glucosio, in una quantità variabile da un minimo di gr. 0,03 a un massimo di gr. 0,30 per mille. Le medie normali oscillano in genere tra 0,05 e 0,15, mentre solo determinati soggetti presentano le cifre più elevate ora ricordate; per quanto i soggetti con cifre massime siano privi di glicosuria e non abbiano evidenti disturbi nel ricambio degli idrati di carbonio, pure per lo più si tratta di persone con glicemia tra 0,95 e 1,10 per mille, cioè, secondo alcuni AA., al limite superiore delle glicemie normali. Tra questi ho trovato buon numero di pazienti ricoverati per ulcera gastrica o duodenale e qualche iperteso. Questo non esclude che altri soggetti con glicemia lievemente superiore all'unità abbiano glicoscialia più bassa.

È stato già detto che le cifre ora esposte riguardano la saliva privata della mucina; invece la saliva totale presenta cifre più elevate, a volte di poco, a volte anche di oltre un terzo. Per spiegare questo comportamento, che a prima vista può sembrare singolare, si deve pensare a due fatti diversi; anzitutto la percentuale di mucina non è costante nelle varie qualità di saliva; quindi, se la mucina dà luogo ad una causa d'errore, sia pure lieve, è evidente che, quanto maggiore sarà la quantità di mucina, tanto maggiore sarà lo scarto tra le due cifre. Poi si deve pensare anche alla diversità tra la saliva che si secerne per eccitamento vagale, saliva abbondante, fluida, con scarsa quantità di mucina, e la saliva che si versa per eccitamento simpatico, saliva meno abbondante, densa, vischiosa, con alta percentuale di mucina. Ora le prove farmacodinamiche ci hanno dimostrato che la saliva vagale (pilocarpina) è a contenuto di glucosio relativamente un poco più scarso, mentre la saliva simpatica (adrenalina) ha un contenuto di glucosio un poco maggiore, pur su saliva demucinizzata. Quindi si può ritenere che nella diversa mescolanza delle due qualità di saliva si debbano cercare in parte i motivi delle diversità riscontrate tra le varie cifre. Inoltre non si deve escludere la possibilità di variazioni individuali vere e proprie nella percentuale di glucosio della saliva.

In conclusione ritengo che i forti scarti constatati nel tasso normale della glicoscialia dipendano dalle quattro cause seguenti:

a) maggiore o minore quantità di mucina (si può escludere, se si dosa su saliva demucinizzata);

b) maggiore o minore livello della glicemia, pur entro limiti fisiologici (viene rivelato dalla glicemia stessa, eseguita contemporaneamente);

c) diversità nella miscela delle varie qualità di saliva (per prevalenza di eccitabilità simpatica o vagale);

d) variazioni puramente individuali, non dipendenti dallo stato del sistema neurovegetativo.

Detto questo, si devono constatare alcuni fatti:

1) il glucosio è un componente normale della saliva;

2) esso è un poco più abbondante nella saliva simpatica;

3) esso, pur attraverso una notevole autonomia di comportamento, segue all'ingrosso le variazioni del tasso glicemico (vedi iperglicemia alimentare e iperglicemia da adrenalina e da morfina).

Perciò si deve ammettere che *non esiste una soglia di eliminazione per il glucosio* (*), ma che questa sostanza passa dal sangue nella saliva in proporzione diretta alla percentuale di glucosio del sangue, senza raggiungere mai valori uguali o superiori a tale percentuale. A questo punto si potrebbe ammettere un semplice fenomeno di filtrazione dal sangue alla saliva. Però alcuni fatti inducono a pensare diversamente. Anzitutto si deve rilevare che *spesso vi ha una percentuale un po' maggiore di glucosio nella saliva simpatica* che in quella vagale, il che farebbe ammettere che il simpatico promuova maggiormente la eliminazione salivare del glucosio. L'ipotesi opposta, che cioè il vago favorisca elettivamente la eliminazione di acqua e quindi diluisca la saliva, diminuendo così la percentuale del glucosio e dando apparenza di maggior glicoscialia simpatica, non può essere ammessa; infatti è noto che, mentre la saliva vagale è più povera di materie organiche in confronto di quella simpatica, il suo contenuto in cristalloidi è uguale o anche superiore a quella (Roger e Binet, Béthe, ecc.); è verosimile quindi che anche in confronto del glucosio la semplice filtrazione non possa dare luogo ad un simile fenomeno.

Inoltre, anche a prescindere dalle lievi differenze che si hanno nel contenuto glucosico delle varie qualità di saliva, si devono rilevare due fatti: Anzitutto esistono degli scarti, talora molto notevoli, tra l'azione farmacodinamica dei varî farmaci sul contenuto di glucosio del sangue e l'azione di essi sul contenuto della saliva; infatti *la curva della glicoscialia aumenta spesso fortemente per lievi iperglicemie farmacologiche*. In secondo luogo, esiste una sostanza, *la florizina*, la quale *promuove intensamente ed elettivamente l'eliminazione del glucosio, senza mutare affatto la glicemia*.

Questi fatti m'inducono a pensare che il glucosio passi nella saliva per un *fenomeno di secrezione* (**), simile a quello che si ammette per altri cristalloidi che fanno parte dei normali componenti della saliva. Naturalmente la

(*) Secondo AMBARD (2) si ammette che determinate sostanze vengano eliminate dal rene solo quando raggiungono nel sangue una concentrazione data (soglia). Per la eliminazione di esse avrebbe valore solo « il tasso sanguigno in più della soglia » (eccesso sulla soglia). A questa teoria sono state fatte molte obiezioni, tra cui quella della grande mobilità delle soglie: si dice da alcuni che la teoria delle soglie non fa che dare un nome ai fatti osservati, senza spiegarli in alcun modo.

Per quanto riguarda il *glucosio*, alcuni ammettono che esso possa trovarsi nell'orina normale in quantità di gr. 0,5-0,8 per mille (CUSHNY - 11); altri ammettono una eliminazione globale di gr. 0,40 nelle 24 ore (GAUTIER - 18); altri infine ritengono che le orine normali siano completamente prive di questa sostanza e che le cifre rilevate dipendano da cause di errore, determinate dalla forte concentrazione di altri normali componenti dell'orina.

Per ciò che riguarda la soglia di eliminazione per il glucosio, CLAUDE BERNARD riteneva che essa corrispondesse a 3 per mille; attualmente le vedute sono modificate, poichè si è veduto che tale affermazione non era esatta. La soglia si sposterebbe con la glicemia e meno di essa; nelle glicemie alte essa sarebbe assai più bassa della glicemia; comunque si avrebbe un netto gradino tra l'eliminazione di minime percentuali di glucosio, quando la glicemia è sotto la soglia, e l'eliminazione di forti percentuali, quando la soglia è oltrepassata. In tale caso, pur aumentando l'eliminazione coll'aumentare della glicemia, la concentrazione del glucosio nell'orina diviene spesso maggiore di quella del sangue.

(**) Secondo AMBARD (2) il trovare in un liquido una sostanza in maggior quantità che nel sangue indica che questa sostanza è prodotto di secrezione; però se essa è in minor quantità, può essere ugualmente prodotto di secrezione.

secrezione sarà più agevole e più intensa quando il livello glicemico sarà maggiore e la sostanza da secernere sarà in maggiore quantità nel sangue.

Prove farmacologiche e prove di carico sono state eseguite su animali da varî Autori, come ho detto, però, dato che senza eccezione questi AA. trovavano saliva normale priva di glucosio, per deficiente sensibilità dei loro metodi d'indagine, non credo sia da fermarsi oltre sui loro risultati.

Le mie prove farmacologiche e di carico, eseguite sui normali e in parte ripetute poi sui diabetici (come tra breve vedremo), dimostrano che, quando la glicemia si eleva, anche la glicoscialia cresce, che la pilocarpina dà una modica diminuzione percentuale del glucosio nella saliva, che adrenalina e morfina innalzano non solo la glicoscialia, ma elevano fortemente il rapporto $\frac{\text{glicoscialia}}{\text{glicemia}}$.

Tutto ciò fa pensare che la secrezione di glucosio, naturalmente maggiore quando il sangue è più ricco di questa sostanza, venga favorita dalla eccitazione delle terminazioni simpatiche.

Come deduzione pratica inoltre si deve ritenere non corretta la manovra svolta da Grünbaum (19) e poi da Farroni (13), i quali, per provocare più abbondante secrezione salivare, iniettavano pilocarpina, senza tener conto dell'azione di questa sostanza e delle interferenze farmacologiche e fisiologiche tra questa ed altri farmaci contemporaneamente, o successivamente iniettati.

Per quanto riguarda la florizina, è noto che essa dà un abbassamento della soglia renale per il glucosio, provocando un transitorio diabete renale.

Le nostre ricerche dimostrano l'effettiva esistenza di una iperglicoscialia da florizina; però, dato che non si può parlare di soglia salivare per il glucosio, credo più esatto di ammettere una stimolazione della secrezione glucosica, data dalla florizina (*).

II. — LA GLICOSCIALIA DEI SOGGETTI CON ALTERATO RICAMBIO DEGLI IDRATI DI CARBONIO.

Precedenti storici.

Le ricerche precedenti sul contenuto di glucosio della saliva sono state eseguite sia su animali con diabete sperimentale, sia su ammalati di diabete.

Rathéry e Binet (31) hanno eseguito ricerche su un cane con diabete da asportazione totale del pancreas ed hanno trovato presenza di glucosio nella saliva (non è stato eseguito dosaggio).

Anche Achard e Ribot (1) trovarono glucosio nella saliva di un cane spancreato, con glicemia del 3 ‰.

Per quanto riguarda l'uomo, Frerichs (17), Claude Bernard (9), Verneuil (36) negano la possibilità di glicoscialia positiva; Umber (35) non registra glucosio nella saliva di un suo malato, Morris e Vernon (26) trovano traccie di glucosio solo nei diabetici con più del 5 per mille di glicemia, ma

(*) Altri AA. non accettano l'ipotesi di Ambard per spiegare l'azione della florizina ed ammettono invece un aumento di permeabilità o uno stimolo alla secrezione. Seguendo tali AA. si potrebbe ammettere quindi che l'azione della florizina fosse più generica e non limitata al solo rene.

non vedono aumento della glicoscialia quando aumenta la glicemia. Infine Lehmann (22), Koch (21), Ritter de Nancy (32), Miquel (25), Fleckseder (16), trovarono glicoscialia positiva in casi singoli di diabete con elevatissima glicemia.

Da Rin e Weinberger (12), studiati 20 diabetici, trovano presenza di glucosio solo nella saliva di *due* soggetti con glicemia intorno ad 8 per mille. Uno di questi, sottoposto a cura, presentò glucosio finchè la glicemia non fu discesa al 5 per mille.

Più recentemente Vignolo-Palombella (37) studia 11 diabetici. Le ricerche qualitative rivelano glucosio nella saliva di *due* soli casi (glicemia da 6 a 8 per mille) e il dosaggio eseguito poi col Bang ne permette la valutazione in cifre da 0,85 a 1,18 per mille.

La conclusione generale dei varî autori è che esista una soglia di eliminazione del glucosio corrispondente ad un livello glicemico di 6-8 per mille, che però al di sopra di questo livello l'eliminazione di glucosio nella saliva non si abbia con parallelismo completo rispetto al tasso glicemico.

Cito per il loro interesse i casi di *diabete salivare* descritti da Toralbò (34), da A. Ferrannini (14-15), da Pellegrino (29), casi che non hanno rapporto particolare con le ricerche da me eseguite.

Ricerche eseguite su diabetici.

Ho avuto occasione di studiare in tutto *otto* diabetici, sui quali ho eseguito 16 dosaggi.

Il risultato è esposto nella tab. VIII e può esser riassunto brevemente nel modo seguente: *come i normali, anche i diabetici presentano abitualmente glucosio nella saliva.* Il glucosio, scarso quando la glicemia è relativamente bassa, aumenta quando la glicemia è elevata. Però non vi ha un parallelismo completo tra glicoscialia e glicemia, perchè in proporzione ai normali il rapporto $\frac{\text{glicoscialia}}{\text{glicemia}}$ è più basso, essendo la glicoscialia più bassa di ciò che potrebbe attendersi (*). Nessun rapporto infine vi è tra glicosuria e glicoscialia, troppi elementi concorrendo a modificare le due cifre.

Nella tabella le diverse cifre di glicemia dei malati ai quali è stato fatto più di un dosaggio dipendono, sia da variazioni dello stato generale che dalle cure eseguite. Per es. le cifre corrispondenti ai numeri 8, 9, 10, 11 corrispondono alle variazioni date da una cura insulinica (9), poi cessata.

Nella successiva tabella IX si vede l'andamento della curva glicemica e della curva di glicoscialia durante le prove di carico, prove che hanno mostrato un comportamento simile a quello dei soggetti normali.

Come prove farmacologiche ho eseguito solo quella con pilocarpina (v. Tab. III). Nel soggetto in studio, la scialorrea da pilocarpina non rivelò

(*) Assai spesso avviene lo stesso fenomeno anche per il rene, per quanto non si possa fare alcun paragone; gli AA. dicono allora che la soglia renale per il glucosio, pur elevandosi con l'elevarsi della glicemia, resta indietro e che perciò, anche a glicemia assai forte si può avere glicosuria modesta.

TAB. VIII. — GLICOSCIALIA DEI DIABETICI.

N. e Nome	Orine quantità in 24 h. (litri)	Glicosuria (per mille)	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva normale (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)
1. Ger... C.	10	70	2,85	0,25	—
2. Id.	8	60	2,78	—	0,25
3. Fich. Emm.	2,5	70	1,50	0,25	—
4. Al... Ma...	2	37	3,80	0,45	—
5. Copp... F.	2	10	2,45	0,26	—
6. Id.	2	10	2,35	0,27	—
7. Id.	2	10	2,78	0,32	—
8. Id.	2	17	2,30	0,20	—
9. Id.	2		1,85	0,20	0,07
10. Id.	2,2	13	1,95	—	0,10
11. Id.	2,4	15	2,35	—	0,07
12. E... Franc.	2,3	52	2,90	0,46	—
13. Cipo... F.	1,5 ?	25	2,90	0,24	0,13
14. Agn. Am.	2,5	103	4,20	—	0,70
15. Mastr... O.	2,5	100	3,50	—	0,60
16. Id.	2,5	70	2,40	—	0,42

TAB. IX. — PROVE DI CARICO IN DIABETICI (gr. 100 saccarosio in 300 acqua).

N. e Nome	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva normale (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
1. Copp. F.	2,78	0,32	—	Prima
	—	0,68	—	Dopo 15'
	—	0,92	—	Dopo 30'
	4,21	1,14	—	Dopo 45'
	—	0,68	—	Dopo 60'
2. Id.	2,35	—	0,07	Prima
	—	—	0,07	Dopo 15'
	2,90	—	0,27	Dopo 30'
	—	—	0,10	Dopo 45'
	2,50	—	0,16	Dopo 60'

TAB. X. — PROVA CON INSULINA (50 U. a digiuno).

Nome	Glicemia (per mille)	Glicoscialia su saliva demucinizzata (per mille)	Tempo
Agn. Amelia	4,20	0,70	Prima
	4,20	0,75	Dopo 15'
	4,00	0,70	Dopo 30'
	3,90	0,70	Dopo 45'
	3,50	0,60	Dopo 60'

alcun mutamento nella percentuale di glucosio della saliva, contrariamente agli altri due soggetti, che però erano normali.

In un soggetto inoltre ho eseguito la prova dell'insulina, osservando una diminuzione della glicoscialia che era proporzionale all'abbassamento della glicemia (Tab. X).

CONSIDERAZIONI GENERALI.

Dopo quanto ho esposto, si possono riassumere in breve i risultati delle ricerche. Queste hanno portato alla dimostrazione che nella saliva normale esiste glucosio e che il glucosio aumenta gradualmente durante l'iperglicemia da prova di carico e durante l'iperglicemia adrenalinica. Data la mancanza di un punto di demarcazione e dato che nella saliva il glucosio è sempre in concentrazione assai inferiore a quella del sangue, si può affermare che non esiste una soglia di eliminazione per il glucosio a livello delle ghiandole salivari.

Le ricerche farmacologiche hanno dimostrato una certa diversità di percentuale del glucosio nella saliva simpatica e in quella vagale, con lieve prevalenza per quella simpatica; esse hanno inoltre mostrato un forte aumento isolato in seguito a florizina. Ciò permette di considerare il glucosio salivare come il prodotto di una vera e propria secrezione.

Dato il reperto normale, era da attendersi che glucosio fosse presente nella saliva di tutti i diabetici ed infatti così avviene (*). In essi la glicoscialia segue, attraverso oscillazioni e scarti suoi propri, il livello della glicemia. Anche il comportamento dei diabetici di fronte alle prove di carico ed a quelle farmacologiche non è diverso dal comportamento dei soggetti normali. Farebbero eccezione a quanto ho detto i casi descritti nella letteratura col nome di diabete salivare, casi sui quali non posso esprimere un giudizio, non avendo nessuna osservazione personale in proposito.

Ho già posto in rilievo che i diabetici hanno glicoscialia meno elevata di ciò che farebbe ritenere l'alto livello della glicemia. Questo potrebbe esser forse spiegato ricordando che nei diabetici è deficiente l'insulina e che tale

(*) È frequente che i diabetici riferiscano di avvertire il sapore dolciastro della propria saliva.

deficienza potrebbe rendere più difficile la fissazione, l'elaborazione e la successiva secrezione del glucosio da parte delle ghiandole salivari.

Data la forte quantità di saliva che viene secreta nelle 24 ore (alcuni AA. la fanno ascendere sino a 2 litri (**), si potrebbe ritenere che nelle 24 ore si avesse l'eliminazione di una quantità di glucosio sufficiente per doverne tener conto nel bilancio totale degli idrati di carbonio; però, dato che abitualmente la saliva viene deglutita, si può prescindere da questo calcolo, il glucosio salivare facendo pare di un circolo chiuso, che non incide sul bilancio totale.

Autori varî hanno affermato l'esistenza di una soglia salivare di eliminazione; si può spiegare facilmente tale affermazione, dicendo che essi hanno interpretato come soglia di eliminazione quella che non era altro che il margine minimo di sensibilità dei loro metodi, troppo grossolani per la ricerca in parola.

RIASSUNTO.

L'A. svolge una serie di ricerche microchimiche sul contenuto di glucosio della saliva dei normali e dei diabetici.

Dopo aver descritto alcuni dettagli particolari di tecnica, necessarî per l'applicazione alla saliva del metodo usato, egli studia, attraverso prove funzionali e farmacologiche, il comportamento dei soggetti prescelti.

Nella saliva normale esiste già del glucosio.

Questo aumenta quando aumenta la glicemia.

Il passaggio di glucosio nella saliva può essere promosso da farmaci particolari.

La saliva dei diabetici contiene per lo più maggior quantità di glucosio di quella dei normali, in rapporto al livello più elevato della glicemia, ma senza proporzionalità assoluta tra le due cifre.

L'A. conclude negando l'esistenza di una soglia di eliminazione del glucosio a livello delle ghiandole salivari.

BIBLIOGRAFIA.

1) Achard e Ribot. Cit. da Da Rin e Weinberger.
2) Ambard. Cit. da Rathéry.
3) Alessio. *Semiologia della saliva.* Schio, Tip. Pasubio, 1931.
4) Bèthe. *Handb. der Phys. Pathologie.* Berlin, Springer.
5) Bidder e Schmidt. Cit. nel *Tratt. di Patol.* di Roger e Widal, Paris, Masson.
6) Binet. Presse Méd., n. 15, 1926.
7) Carlson e Ryon. Cit. da Binet.
8) Chimichi e Isonni. *Manuale di Chimica Clinica.*
9) Claude Bernard. Cit. da Da Rin e Weinberger.
10) Condorelli. *Tecnica microchimica.* Napoli, Idelson, 1930.
11) Cushny. Cit. da Rathéry.
12) Da Rin e Weinberger. La Clinica med. it., 1928, pag. 170.
13) Farroni. Riv. crit. Clin. Med., n. 37-38, 1911.
14) Ferrannini A. Il Tommasi, dicembre 1907.
15) Id. Rif. Med., n. 39, 1928.

(**) Secondo Bidder e Schmidt (5) la quantità di saliva sarebbe di due litri e più nelle 24 ore. Però una certezza assoluta non esiste in proposito. Comunque negli stati di scialorrea la quantità totale può raggiungere varî litri.

16) FLECKSEDER. Cit. da DA RIN e WEINBERGER.
17) FRERICHS. Ibid.
18) GAUTIER. Cit. da CHIMICHI e ISONNI.
19) GRÜNBAUM. Cit. da FARRONI.
20) JAPPELLI. Ztschr. f. Biol., vol. I, 1908.
21) KOCH. Cit. da DA RIN e WEINBERGER.
22) LEHMANN. Ibid.
23) LICHTWITZ. *Klinische Chemie*. Berlin, Springer, 1930.
24) MESTRÉZAT e LISBONNE. Cit. da BINET.
25) MIQUEL. Cit. da DA RIN e WEINBERGER.
26) MORRIS e VERNON. Ibid.
27) PAGLIAI. Ibid.
28) PEARCE. Cit. da BINET.
29) PELLEGRINO. Il Tommasi, n. 13, 1909
30) RATHÉRY. *Physiologie des reins*. In *Traité de Phys.* di ROGER e BINET
31) RATHÉRY e BINET. Presse Méd., n. 27, 1920.
32) RITTER DE NANCY. Cit. da DA RIN e WEINBERGER.
33) ROGER et BINET. *Traité de Physiologie*. Paris, Masson.
34) TORALBÒ. Cit. da DA RIN e WEINBERGER.
35) UMBER. *Ernährung u. Stoffwechselkrankh.* Cit. da VIGNOLO-PALOMBELLA.
36) VERNEUIL. Cit. da DA RIN e WEINBERGER.
37) VIGNOLO-PALOMBELLA. Gazz. int. Med. e Chir., n. 3, 1930.
38) WEYERT. Cit. da FARRONI.
39) YAMAGUCHI. Ziegler's Beitr. z. Path. Anat., Bd. 73, p. 123.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BARI
Direttore: Prof. LUIGI FERRANNINI.

La lipemia nelle cardiopatie in scompenso con edemi.

Dott. ALBERTO MILELLA, assistente ordinario.

Superati i vecchi concetti patogenetici sull'edema cardiaco, basati esclusivamente sul fattore meccanico dato da differente stato di tensione fra pressione arteriosa e venosa per iposistolia cardiaca, e riportato tale fenomeno ad uno squilibrio nel ricambio dell'acqua nell'organismo, pur ammettendo fatto concorrente ma non esclusivo l'accresciuta pressione idrostatica, gli AA. si sono particolarmente rivolti, in questi ultimi tempi, a ricercare nei fattori fisico-chimici del sangue, una più esauriente concezione sulla patogenesi dell'edema, dando qundi maggiore importanza a questi fattori anzichè ai dinamici dei vecchi autori.

Starling ammetteva già che nell'organismo normale, viene a stabilirsi un equilibrio fra pressione capillare e potere idrofilo dei colloidi del sangue, e che le modificazioni di questo equilibrio variassero con le variazioni del ricambio idrico dei tessuti.

Verrebbero perciò a concorrere nella genesi dell'edema cardiaco parecchi fattori, ma particolarmente uno, l'idrofilia colloidale dei tessuti, sembra richiamare maggiormente l'attenzione.

Bernard e Biancani ritengono che in presenza di condizioni speciali degli umori circolanti nei tessuti, questo stato colloidale subisca delle modificazioni imbibendo e disidradando i tessuti stessi.

Per questi autori, tre specialmente sono le cause capaci di modificare l'imbibizione normale di un tessuto.

L'equilibrio acido-basico, l'equilibrio minero-minerale, l'equilibrio lipocitico dato dal rapporto colesterina-acidi grassi.

A questi va ancora aggiunto l'equilibrio proteico del siero di sangue rappresentato dal rapporto albumine-globuline capace, secondo Govaerts, di modificare lo stato colloidosmotico delle pareti vasali.

Che l'equilibrio acido-basico sia di notevole importanza fra le cause di idratazione dell'organismo, ce lo dimostrano le ricerche di M. Fischer, che riusciva a far rigonfiare in maniera più cospicua la gelatina e la fibrina, se all'acqua aggiungeva una data quantità di acido.

Del valore degli elettroliti e particolarmente del sodio e del cloro nella formazione dell'edema, sono a tutti noti i lavori di Widal ed Achard ed ancora quelli di Leon Blum sull'importanza maggiore del sodio sul cloro nella ritenzione idrica dei tessuti.

Si è in questi ultimi tempi maggiormente richiamata l'attenzione sulla pressione d'imbibizione nella formazione dell'edema, considerandola come una forma di energia con la quale i colloidi e particolarmente le proteine s'imbibiscono di acqua.

Questa pressione d'imbibizione particolare delle proteine dei tessuti, e non di quelle del sangue, pressione oncotica di Schade, sarebbe analoga alla pressione osmotica dei cristalloidi, avente però proprietà differente, poichè mentre la prima non si modifica di fronte ad una soluzione di elettroliti, la pressione osmotica diminuisce se dall'altra parte della membrana vi è una soluzione salina.

La pressione oncotica dei tessuti viene particolarmente modificata dall'equilibrio proteico del siero di sangue dato dal rapporto albumine-globuline, e che abbia una notevole importanza nella patogenesi dell'edema cardiaco, fu da me stesso notato in un precedente lavoro in cui trovavo il detto rapporto invertito, esaminando 20 cardiaci in scompenso con edemi.

Accanto alle sostanze proteiche, bisogna però considerare i lipoidi, i quali hanno sicuramente una notevole importanza nei fenomeni d'imbibizione.

Heilig e Lederer credono che la colesterina abbia un diretto rapporto con l'equilibrio idrico dell'organismo. Essi ritengono che nel siero degli infermi che hanno dei disturbi più o meno intensi di questo equilibrio, vi sia sempre un aumento della colesterina nel siero.

In una serie di ricerche sui cardiaci scompensati e nell'amiloidosi renale, essi hanno dimostrato come, diminuendo il contenuto acquoso del plasma con diuretici, sino al 40 %, si ha una notevole ipocolesterinemia, mentre questa aumenta nell'idremia.

Aubineau ha notato che esiste un edema corneale, indipendente da qualsiasi forma di ipertensione oculare o da sintomi d'infezione. Questi infermi hanno un aumento della colesterina del sangue e guariscono soltanto diminuendo l'apporto di questo lipoide nell'alimentazione. Egli ritiene che non

si tratti di deposito di colesterina, ma di un disturbo del metabolismo, di un eccesso di colesterina umoro-cellulare, che, rompendo l'equilibrio lipocitico, aumenta il potere d'imbibizione della cornea compromettendo la sua trasparenza.

Accanto ai colloidi albuminoidi, anche gli eteri di colesterina, fortemente rigonfiabili, dovrebbero influenzare lo stato colloidale del siero.

Anche Labbé e Violle sono del parere che essendo la colesterina particolarmente idrofila, si possa stabilire un rapporto diretto fra questo lipoide ed il contenuto idrico del tessuto imbibito.

Mayer e Schaeffer avrebbero dimostrato che l'imbibizione delle cellule e dei tessuti dipende dalla quantità di acidi grassi e particolarmente dalla quantità di fosfatidi e colesterina.

Mentre gli acidi grassi non si imbibiscono di acqua, un miscuglio di questi e di colesterina lo diventa. I detti AA. avrebbero stabilito un rapporto colesterina-acidi grassi, coefficiente lipocitico, ritenendolo esponente della capacità d'imbibirsi di acqua da parte dei tessuti.

Fontés avrebbe confermato in vitro tale asserzione vedendo aumentare l'idrofilia con un miscuglio di colesterina e di acidi grassi, in rapporto all'aumento della colesterina stessa.

Achard, Ribot e Leblanc riconfermano l'importanza del coefficiente lipocitico particolarmente nei nefritici edematosi, avendo essi notato che mentre nei normali esso va da 0,30 a 0,45 questo sale a 0,50 negli edematosi.

Labbé, pur avendo trovato in alcuni edematosi il coefficiente lipocitico modicamente aumentato, non crede che l'evoluzione degli edemi si possa mettere in diretto rapporto con esso e che, sia da considerarsi nell'idrofilia dei tessuti, tutto l'equilibrio lipemico interessato, come lo dimostrano le modificazioni che si riscontrano in una forma morbosa caratterizzata prevalentemente dagli edemi, quale la nefrosi lipoidea.

Ma Condorelli muove a Mayer e Schaeffer obbiezioni di maggior valore. Essendo la colesterina rappresentata nell'organismo da due frazioni, colesterina libera ed eteri colesterinici, questi hanno sui colloidi azione fisico-chimica non identica. Gli acidi grassi nell'organismo possono esistere liberi, ma esistono principalmente come saponi, come grassi neutri, come fosfatidi, come eteri colesterinici, ed essendo combinati hanno proprietà chimico-fisiche differenti gli uni dagli altri. Nè è possibile accettare il concetto che i tessuti aventi lo stesso potere d'imbibizione abbiano lo stesso coefficiente lipocitico, poichè il potere d'imbibizione di un tessuto è dato dalle caratteristiche colloidali delle singole sostanze protoplasmatiche.

Cade quindi di qualsiasi fondamento il concetto di coefficiente lipocidico.

Grigaut, Giani, Henes, Signorelli ritengono che la colesterinemia sia normale nei vizi di cuore e diminuisca in modico grado negli stati di scompenso.

Bufano pensa che la colesterinemia può alterarsi se il fegato, in seguito a gravi lesioni stabilitesi dalla stasi, subisca uno stato di meiopragia tale da aver abolita la funzione di eliminazione della colesterina per la bile.

Di fronte all'importanza delle lipine nell'imbibizione tissurale dell'organismo e dei nuovi concetti che si vanno formando sulla patogenesi del-

l'edema cardiaco, mi è parso non privo d'interesse studiare la lipidemia in alcuni individui affetti da cardiopatie in scompenso con edemi.

Ho studiato il ricambio lipidico nei vari soggetti ricercando le varie frazioni (colesterina libera, grassi neutri, eteri colesterinici, colesterina totale, saponi, fosfatidi) considerando, con Bufano, come la determinazione del ricambio di una sola frazione non possa dare il quadro completo e complesso della lipidemia e delle sue eventuali variazioni.

Non essendo però i meccanismi regolatori della lipemia di una sensibilità costante come quelli del glucosio, dell'azoto incoagulabile, dell'acido urico, del calcio o del potassio ho seguito i consigli di Bufano e Capra di seguire il quadro lipemico dopo carico di colesterina, somministrando a digiuno quattro gr. di questa, sciolti in duecento gr. di latte tiepido, prelevando il sangue prima, mezz'ora, un'ora, due ore, tre e quattro ore dopo l'ingestione, in maniera da dare all'individuo una bevanda che con grassi del latte possa formare acidi grassi necessari per la eterificazione ed il consecutivo assorbimento intestinale della colesterina.

Il metodo da me adoperato è stato il Bang-Condorelli. Ho preferito il micrometodo poichè questo riesce più adatto al rilievo in serie di campioni di sangue, dando buoni risultati, semprechè si ponga grande attenzione sia ai reagenti che debbono essere purissimi, sia al materiale di vetreria adoperato, che deve volta per volta, essere accuratamente sgrassato con miscela cromica (acido solforico e bicromato potassico).

Caso I. — D. Gio. G., di anni 70, da Bari. Miocardite in scompenso con edemi.

Nulla di notevole nell'anamnesi. L'attuale malattia rimonta a qualche anno prima del suo ingresso in Clinica, allorquando fu colto da dispnea, accentuantesi dopo sforzo. Successivamente edemi agli arti inferiori ed aumento della dispnea, diminuzione della quantità globale delle urine. Cute pallida, edemi agli arti inferiori. Al torace rantoli alle basi, non sonori. Itto della punta poco visibile, non fremiti, nè sfregamenti. Aia cardiaca ingrandita in toto, all'ascoltazione toni deboli e lontani su tutti i focolai. Fegato aumentato di volume, superficie liscia, aumentato di consistenza, dolente. Nelle urine presenza di albumina (0,10), pigmenti biliari. Nulla nei sedimento. R. W. Negativa.

Curva lipemica.

	Prima (gr. ‰)	Dopo ½ ora (gr. ‰)	Dopo 1 ora (gr. ‰)	Dopo 2 ore (gr. ‰)	Dopo 3 ore (gr. ‰)	Dopo 4 ore (gr. ‰)
Colesterina libera . .	1,710	2,631	1,932	1,672	1,672	1,653
Grassi neutri . . .	2,712	4,732	2,513	1,345	1,345	1,425
Eteri colesterinici . .	3,383	4,667	4,810	3,242	3,242	2,813
Saponi liberi	2,456	2,104	1,981	2,206	3,930	2,382
Fosfatidi	5,323	5,675	3,801	3,980	5,412	4,163
Colesterina totale . . .	3,53	4,556	4,529	3,412	3,120	2,722

Caso II. — Del. Aqu... V., di anni 64, da Barletta. Miocardite in scompenso con edemi.

Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Ha sofferto due volte di polmonite destra. I sintomi dell'attuale malattia si sono resi evidenti 15 giorni prima del suo ingresso in clinica, con dispnea, edemi all'estremità.

Presenza di edemi ai malleoli ed agli arti inferiori, liquido libero nella pleura di destra a carattere di transudato. Aia cardiaca aumentata su tutti i diametri. Itto della punta poco visibile. Toni deboli, polso piccolo, aritmico. Fegato aumentato di volume e di consistenza, superficie liscia, dolente. Urine con presenza di albumina ed urobilina, cilindri ialini e granulosi nel sedimento. R. W. negativa.

CURVA LIPEMICA.

	Prima (gr. ‰)	Dopo ½ ora (gr. ‰)	Dopo 1 ora (gr. ‰)	Dopo 2 ore (gr. ‰)	Dopo 3 ore (gr. ‰)	Dopo 4 ore (gr. ‰)
Colesterina libera . .	2,455	2,656	2,985	3,210	2,856	2,671
Grassi neutri	1,995	1,335	1,455	2,122	1,334	1,310
Eteri colesterinici . .	1,511	2,418	1,590	1,587	1,500	1,620
Saponi liberi	2,828	2,986	2,768	2,065	2,581	2,672
Fosfatidi	2,146	3,412	3,312	4,520	4,487	5,450
Colesterina totale . .	3,345	4,039	3,843	4,066	3,666	3,545

CASO III. — D. Tul... O., di anni 55, da Bari. Insufficienza aortica e mitralica in scompenso, con edemi. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare e remota. Prime sofferenze 40 giorni prima dell'ingresso dell'infermo in Clinica, determinate da dispnea intensa. All'osservazione: edemi agli arti inferiori, rantoli a medie bolle, non sonori, alle basi d'ambo i lati. Itto della punta al 6° spazio, multiplo, diffuso, esteso sino all'epigastrio. Aia cardiaca aumentata in toto, aumento modico del fascio vascolare. Soffio sistolico sul focolaio della mitrale, diastolico sull'aorta, II tono rinforzato sulla polmonare. Fegato aumentato di volume e di consistenza, a superficie liscia, dolente. Nelle urine: gr. 1,50 di albumina, qualche cilindro granuloso; urobilina presente. R. W. negativa.

CURVA LIPEMICA.

	Prima (gr. ‰)	Dopo ½ ora (gr. ‰)	Dopo 1 ora (gr. ‰)	Dopo 2 ore (gr. ‰)	Dopo 3 ore (gr. ‰)	Dopo 4 ore (gr. ‰)
Colesterina libera . .	1,346	1,432	2,857	2,775	1,179	1,275
Grassi neutri	1,142	1,469	1,510	1,632	2,580	2,468
Eteri colesterinici . .	2,521	2,587	2,492	2,435	2,838	2,552
Saponi liberi	1,249	1,841	2,527	3,013	1,376	1,268
Fosfatidi	4,142	4,405	2,556	2,989	3,345	3,456
Colesterina totale . .	2,707	2,398	4,203	3,985	2,711	2,655

CASO IV. — Par... G., di anni 47, da Barletta. Doppio vizio mitralico in scompenso con edemi.

Si è contagiato di ulcera unica all'età di 16 anni. Fà rimontare l'attuale malattia a 15 giorni prima del suo ingresso in clinica, allorquando in seguito a dispiaceri, ebbe un senso di ambascia, dolore precordiale, dispnea.

Ha notato edemi agli arti inferiori. All'osservazione edemi di modica intensità al viso, al collo, imponenti edemi agli arti inferiori, rantoli diffusi alle basi dei due emitoraci subcrepitanti, non sonori. Leggero fremito presistolico. Cuore aumentato su tutti i diametri. Soffio presistolico, sistolico sulla mitrale, rinforzato il secondo tono sulla polmonare. Fegato aumentato di volume e consistenza, liscio, dolente. Nelle urine albumina ed urobilina presenti, nulla nel sedimento. R. W. positiva.

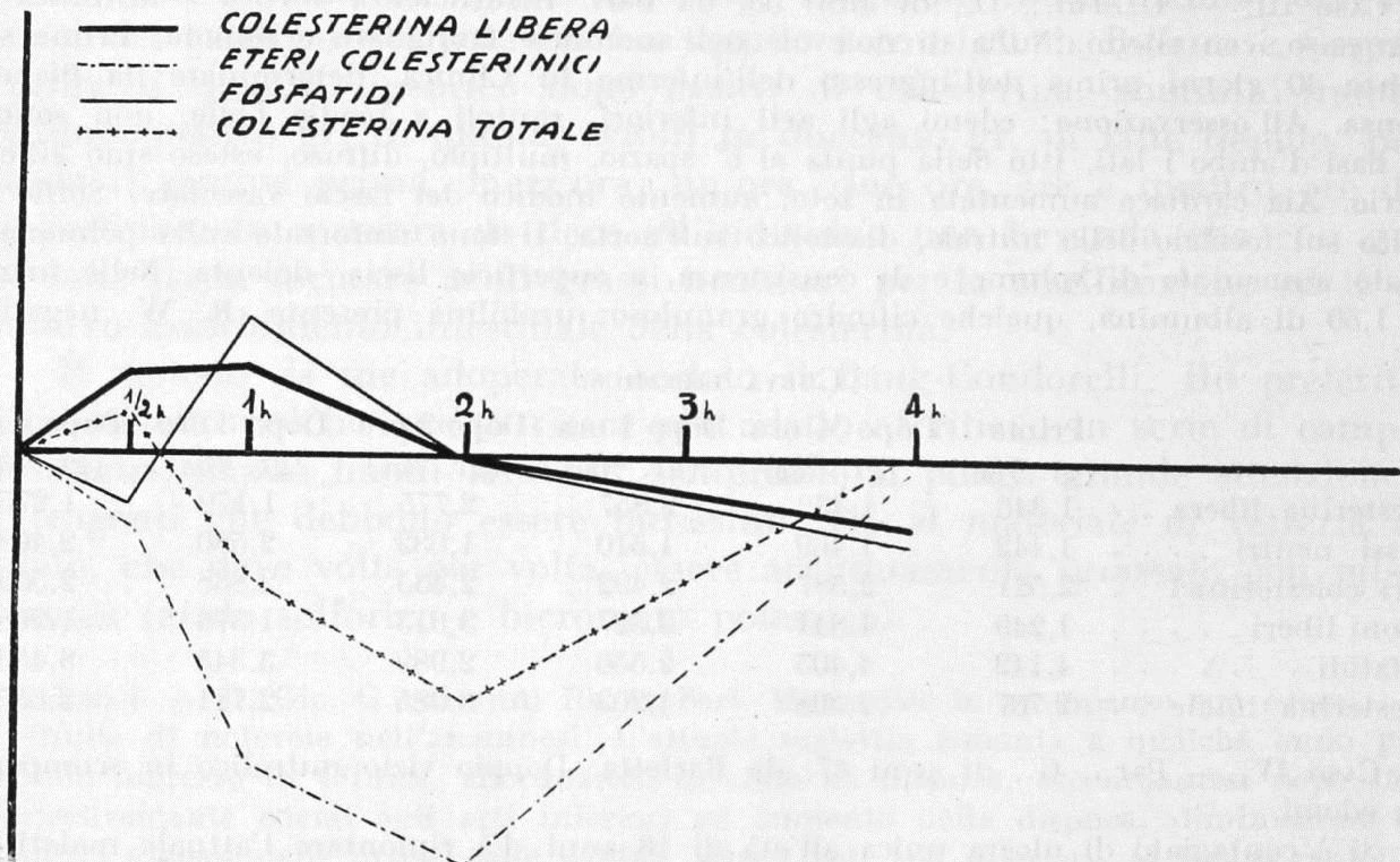
CURVA LIPEMICA.

	Prima (gr. ‰)	Dopo ½ ora (gr. ‰)	Dopo 1 ora (gr. ‰)	Dopo 2 ore (gr. ‰)	Dopo 3 ore (gr. ‰)	Dopo 4 ore (gr. ‰)
Colesterina libera . .	1,896	1,927	2,461	2,345	2,174	1,954
Grassi neutri	1,302	2,423	3,746	1,910	2,082	1,913
Eteri colesterinici . .	2,510	2,552	2,164	2,179	2,423	2,414
Saponi liberi	2,523	3,912	2,890	1,540	1,915	3,561
Fosfatidi	3,231	4,776	4,375	3,745	4,852	3,362
Colesterina totale . .	2,951	3,305	3,636	3,541	3,482	3,257

CASO V. — Tur... R., di anni 34, da Bitetto. Doppio vizio mitralico in scompenso con edemi. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e remota. L'attuale malattia rimonta all'epoca dell'ultima gravidanza (3 mesi prima del suo ingresso in clinica) con dispnea ed impossibilità al decubito supino. All'osservazione notevoli edemi al viso, agli arti superiori ed inferiori. Rantoli a medie e grosse bolle alle basi dei due emitoraci. Itto della punta al sesto spazio, fremito presistolico. Aia cardiaca aumentata su tutti i diametri. Soffio presistolico e sistolico sul focolaio della mitrale. Fegato aumentato di volume e di consistenza, superficie liscia, dolente. Nelle urine tracce di albumina, nulla nel sedimento. R. W. negativa.

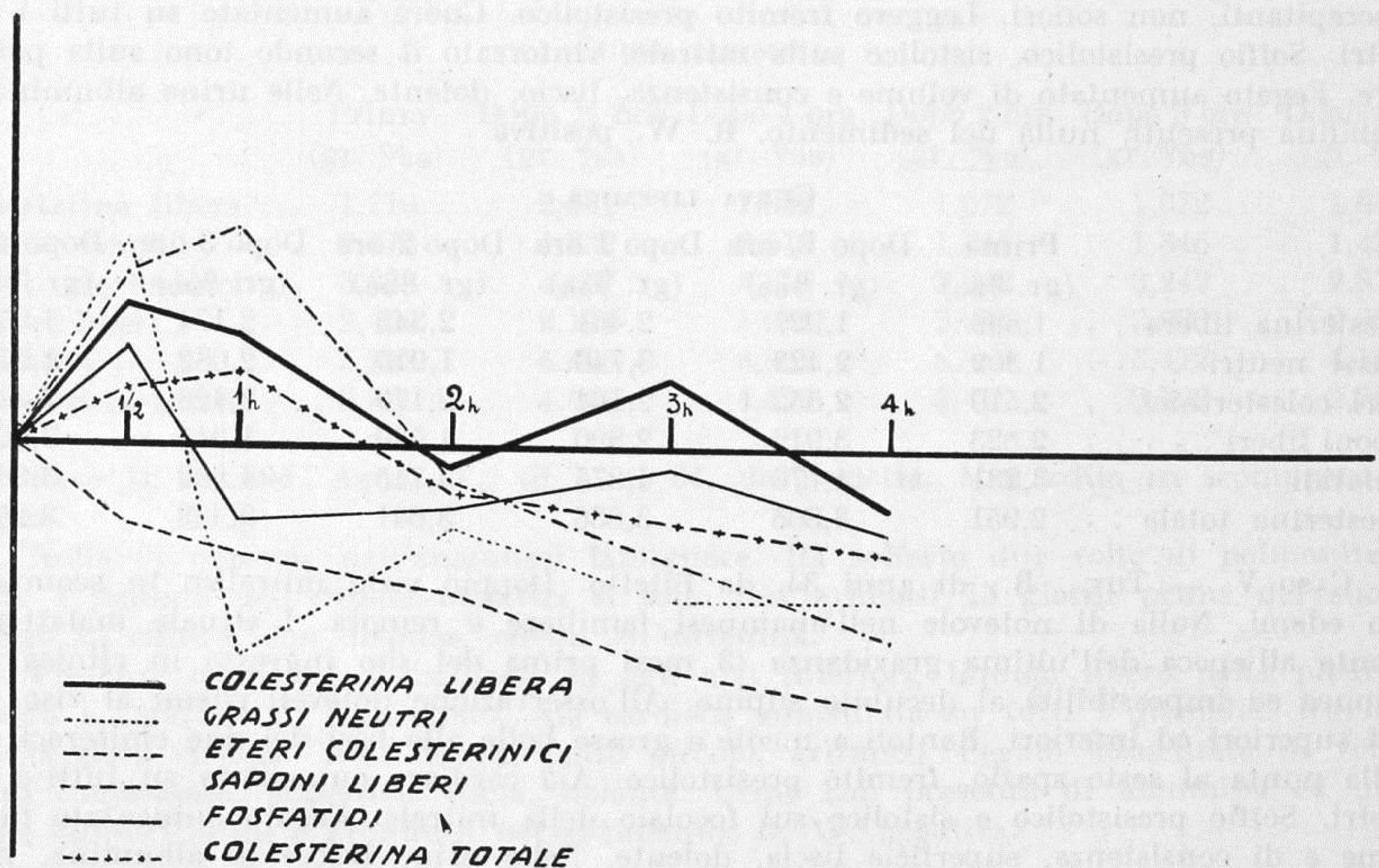
Curva lipemica.

	Prima (gr. ‰)	Dopo ½ ora (gr. ‰)	Dopo 1 ora (gr. ‰)	Dopo 2 ore (gr. ‰)	Dopo 3 ore (gr. ‰)	Dopo 4 ore (gr. ‰)
Colesterina libera . .	2,455	2,656	2,758	2,569	2,475	2,486
Grassi neutri . . .	2,653	2,789	2,368	2,458	2,568	2,675
Eteri colesterinici . .	2,568	2,694	2,745	2,756	2,192	2,467
Saponi liberi	2,921	3,356	2,891	2,749	3,866	2,880
Fosfatidi	4,313	5,731	4,998	4,890	4,756	4,560
Colesterina totale . .	3,841	4,110	4,248	4,057	3,658	3,815



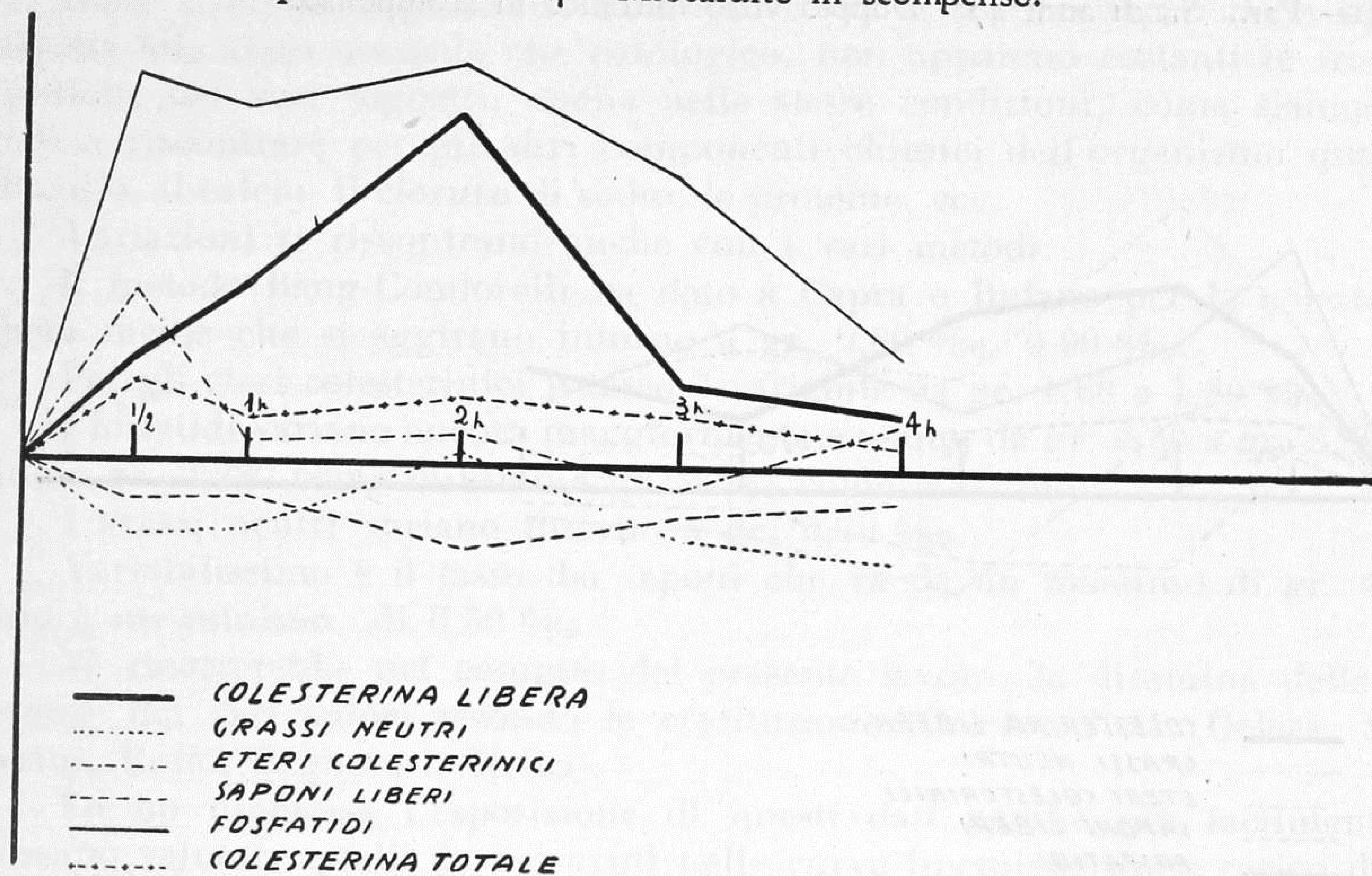
Curva lipemica normale.

N. 1. — D. Gio., di anni 70 - Miocardite in scompenso.



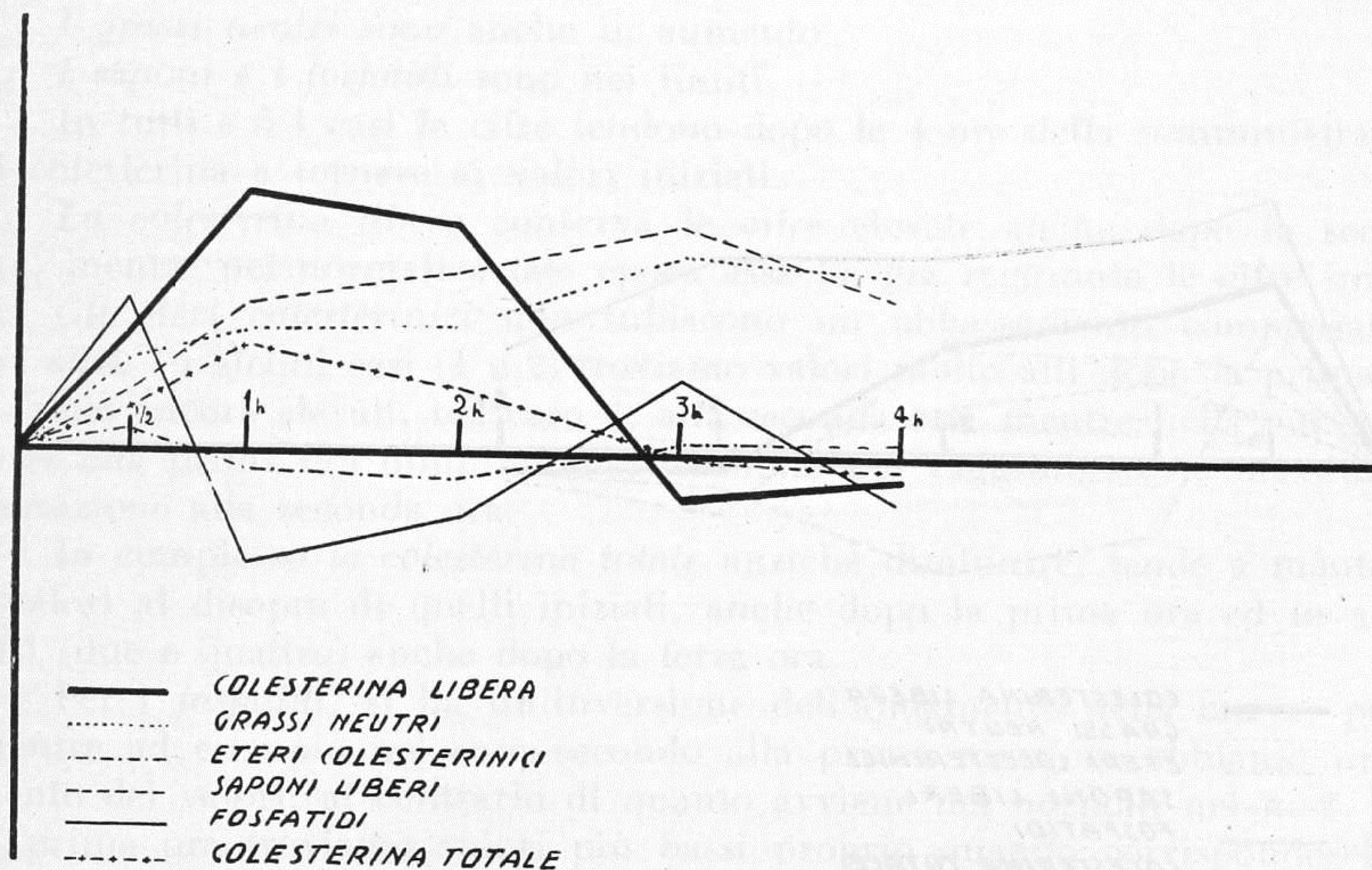
Graf. 1.

N. 2. — Dell. Aq. V., di anni 64 - Miocardite in scompenso.



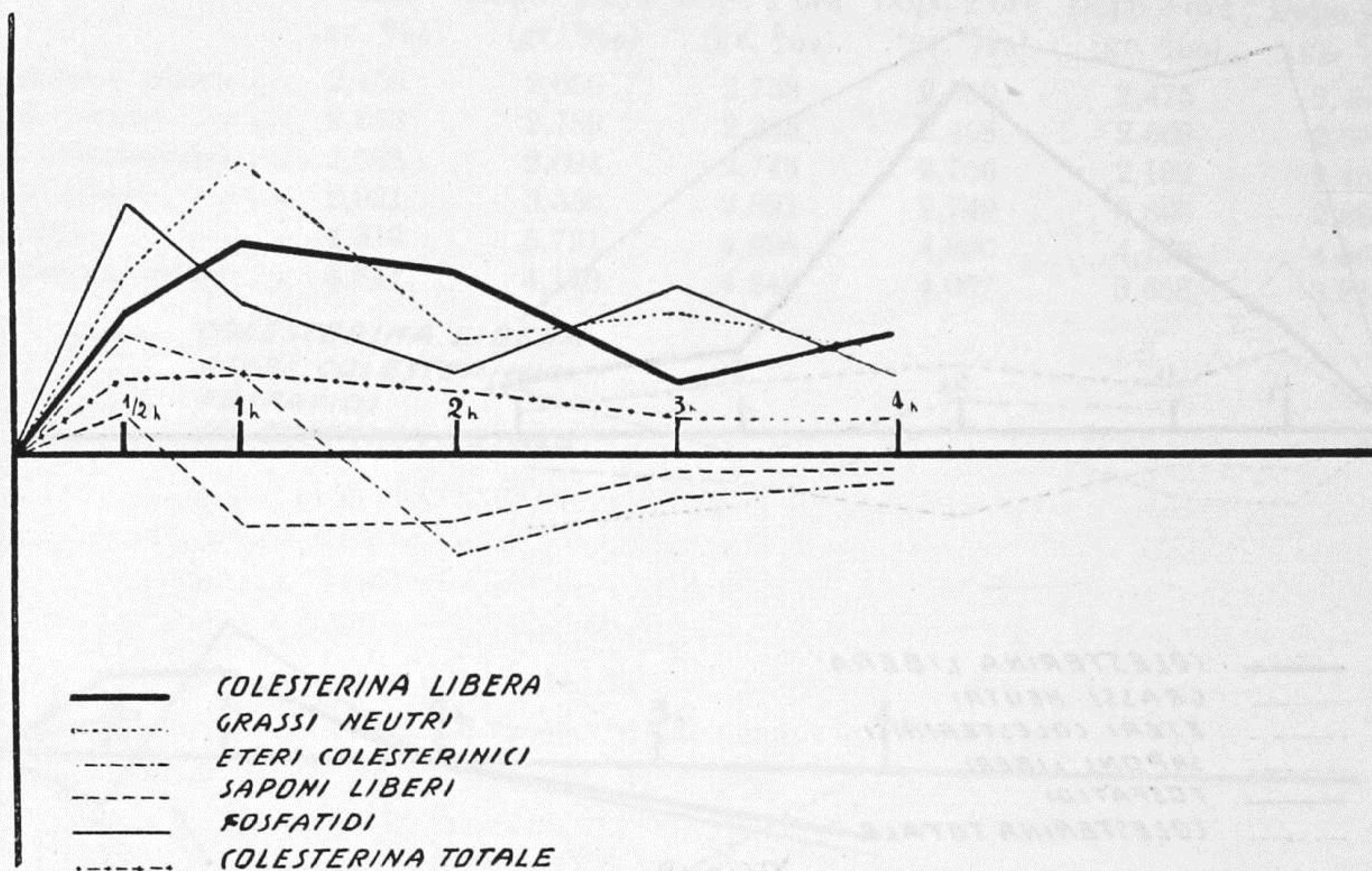
GRAF. 2.

N. 3. — De Tu...o, di anni 55 - Doppio vizio mitralico - Insufficienza aortica in scompenso.



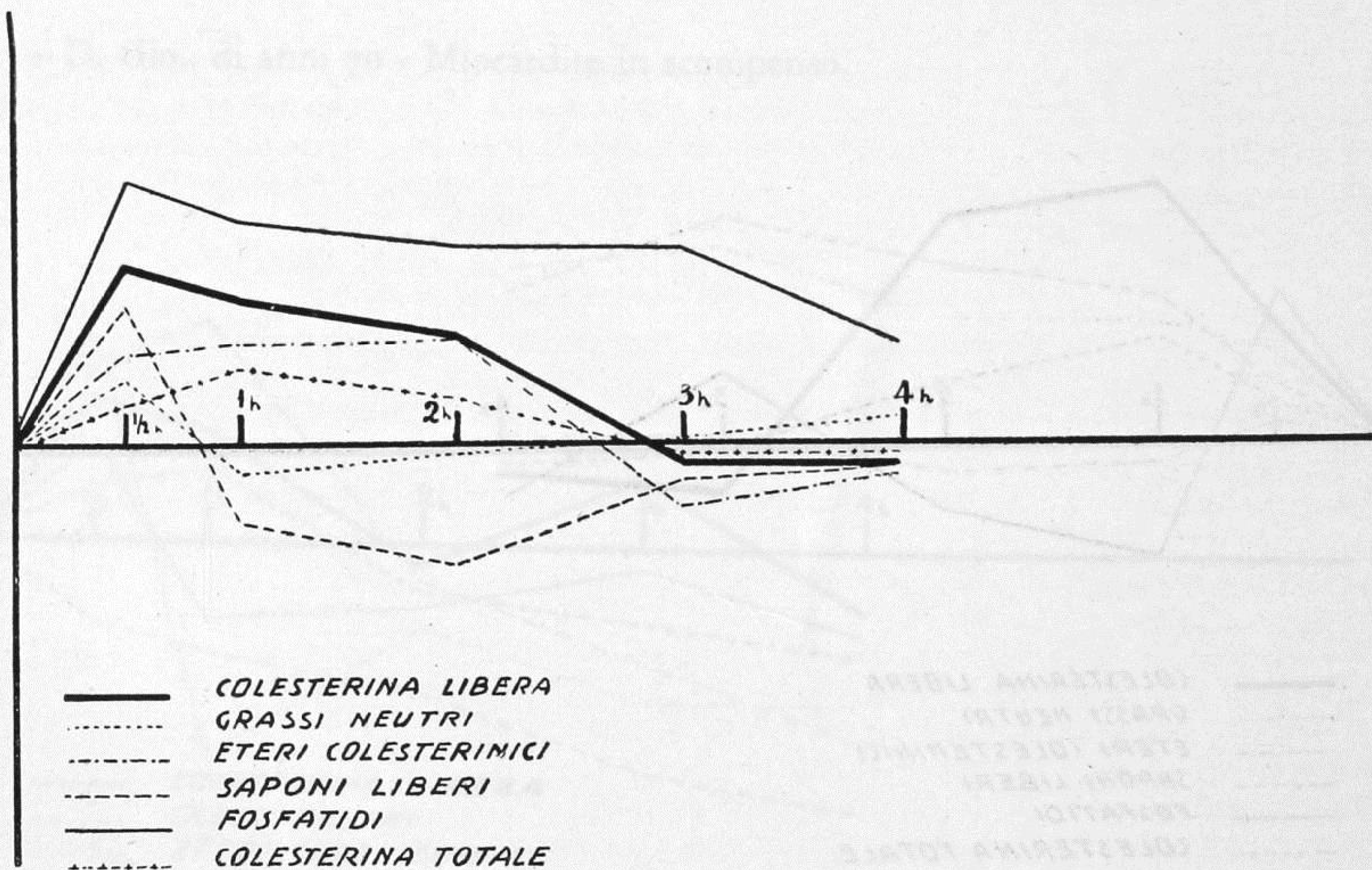
GRAF. 3.

N. 4. — Par... S., di anni 47 - Doppio vizio mitralico in scompenso.



GRAF. 4.

N. 5. — Turc... R., di anni 34 - Doppio vizio mitralico in scompenso.



GRAF. 5.

Dalle ricerche eseguite dai vari autori che si sono occupati della lipedimia sia allo stato normale che patologico, non appaiono costanti le frazioni lipiniche nei vari soggetti, anche nelle stesse condizioni, come siamo abituati a riscontrare per gli altri componenti chimici dell'organismo quale il glucosio, il calcio, il cloruro di sodio, le proteine, ecc.

Variazioni si riscontrano anche con i vari metodi.

Il metodo Bang-Condorelli ha dato a Capra e Bufano per la colesterina libera medie che si aggirano intorno a gr. 0,80 ‰, 0,90 ‰.

Per gli eteri colesterinici il tasso è variabile da gr. 1,60 a 1,80 ‰.

I fosfatidi variano ancora maggiormente e vanno da gr. 2,50 a gr. 2,80 ‰ sino a gr. 0,280 come minimo a gr. 6 ‰ come massimo.

I grassi neutri variano intorno a gr. 0,70 ‰.

Variabilissimo è il tasso dei saponi che va da un massimo di gr. 4 ‰ sino a un minimo di 0,50 ‰.

Nè rientrerebbe nel compito del presente lavoro, la disamina delle differenze dei vari valori secondo la costituzione (Gelera), l'età (Gelera, Spolverini, Roffo, Bagnaresi, Melka).

Ed ho premessa l'esposizione di questi dati perchè più facilmente si possano valutare quelli da me avuti nelle curve lipemiche dopo carico di colesterina.

Dall'esame delle cifre riassunte nelle tabelle e delle curve da me ottenute nel dosaggio delle varie frazioni lipiniche nei cardiopazienti bisogna considerare il tasso della lipidemia a digiuno dei soggetti, e le curve che le frazioni stesse hanno date dopo somministrazione di 4 gr. di colesterina.

In tutti e 5 i casi a digiuno, la *colesterina libera* appare aumentata più del normale come anche gli *eteri colesterinici* (tranne che nel numero 2) e quindi la *colesterina totale.*

I grassi neutri sono anche in aumento.

I saponi e i fosfatidi sono nei limiti.

In tutti e 5 i casi le cifre tendono dopo le 4 ore della somministrazione di colesterina a tornare ai valori iniziali.

La colesterina libera conserva le cifre elevate anche dopo la seconda ora, mentre nei normali a tale epoca essa ha già raggiunte le cifre iniziali.

Gli eteri colesterinici non subiscono un abbassamento compensatorio, ma anzi, in alcuni casi (1 e 2) troviamo valori molto alti dopo la prima ora, e valori ancora elevati, nel caso 4, alla seconda ora, mentre nella curva normale alla prima ora diminuiscono di molto per raggiungere la massima diminuzione alla seconda ora.

In complesso *la colesterina totale* anzichè diminuire, tende a mantenere i valori al disopra di quelli iniziali, anche dopo la prima ora ed in alcuni casi (due e quattro) anche dopo la terza ora.

Per i *fosfatidi,* si ha un'inversione dell'andamento della curva, perchè mentre ad esempio nel caso secondo alla prima mezz'ora abbiamo un aumento dei valori, al contrario di quanto avviene nei normali nel n. 1, dopo la prima ora troviamo valori più bassi proprio quando corrisponderebbero valori elevati della fosfatidemia. Negli altri casi abbiamo notato un aumento costante del tasso dei fosfatidi sin dalla prima mezz'ora dell'ingestione della colesterina.

I grassi neutri mostrano un'incostanza di comportamento, perchè mentre nel caso primo ad una prima elevazione subiscono una forte diminuzione, nei casi 2 e 5, sembrano non discostarsi in maniera netta dai valori iniziali e nel caso 3° e 4° mostrano un'elevazione che dura per tutto il tempo della determinazione.

I saponi sono sempre diminuiti tranne nel n. 3 per quanto sembri nei casi 4 e 5 che il carico di colesterina abbia prodotto un lieve aumento di essa sui valori iniziali.

Da quanto è stato esposto si rileva che nei 5 casi tutto il ricambio lipimico appare alterato.

Sebbene non sia il caso di voler riandare a tutta la fisiopatologia del ricambio dei grassi non possiamo non ricordare i dati principali di questo per potere spiegarci le alterazioni osservate nei 5 cardiopazienti.

Sappiamo che i grassi neutri introdotti dall'alimentazione, sono momentaneamente scissi dal succo pancreatico in acidi grassi e glicerina per subire una resintesi nella parete intestinale stessa, attraversare i gangli mesenterici dove, arrivando anche come saponi ed acidi grassi si ricostruiscono in molecole sempre più grosse (Cassano), per sboccare poi attraverso il dotto toracico nella circolazione venosa, nella cava superiore e quindi al cuore destro ed al polmone.

Roger ha potuto stabilire la grande importanza lipopessica di questo organo nel metabolismo dei grassi, dimostrando come il sangue attraversando il polmone perde circa il 10 % di lipine.

Ma se questo organo può essere considerato prima stazione di arresto del sangue carico di lipine, proveniente dal dotto toracico, il fegato rappresenta nel metabolismo dei grassi, l'organo in cui avvengono le principali e più complesse trasformazioni.

Attraverso l'arteria epatica una parte dei grassi penetrata nell'albero arterioso perviene a questo organo, a cui affluisce anche un'altra parte dei grassi, attraverso la vena porta, trasportati dai capillari dell'intestino.

Gilbert, Carnot, Jomer iniettando nella vena-porta di cani olio emulsionato, videro, nei preparati istologici, gocce di grasso trasportate nelle cellule epatiche dalle cellule endoteliali e stellate, venendo alle stesse conclusioni di Policard e Nòel che sperimentando topi con alimenti ricchi di grasso notarono nelle cellule epatiche notevoli accumuli di granulazioni di grasso.

Drosdoff venne agli stessi risultati calcolando che un litro di sangue attraversando il fegato perderebbe gr. 4,2 di grassi.

Azione quindi essenzialmente lipopessica del fegato ed antitossica, con azione elettiva sui saponi, formati dagli acidi grassi con una base. Tale azione disintossicante si esplicherebbe con la trasformazione in grassi neutri degli acidi grassi dei saponi, mediante la eterificazione con la glicerina.

Ma accanto al potere lipopessico di questo organo, da molti autori paragonato al glicopessico, il fegato possiede ancora un altro non meno importante , il lipodieretico.

Gli acidi grassi saturi, trasformandosi in acidi grassi non saturi (Loew e Leathes) preparerebbero l'azione lipodieretica della cellula epatica, che si compendia nella disintegrazione degli acidi grassi già desaturati, fino alla formazione di acqua ed anidride carbonica.

Dimostrata la precipua importanza del fegato nel metabolismo dei grassi,

ne consegue che tutte le epatopatie debbano condurre ad una alterazione del ricambio stesso delle lipine e viceversa gli alterati valori della lipemia debbano essere esponenti di una meiopragia epatica.

Chauffard ha riscontrato ipercolesterinemia nella colelitiasi e negli itteri da ritenzione e Widal, Weil, Laudat aumento anche delle altre frazioni lipiniche.

Galdi mediante la prova che porta il suo nome, basata sulla precipitazione delle globuline provocata dalla colesterina, dai fosfatidi e dagli acidi grassi, ha dimostrato che negli epatopazienti non vi è sola ipercolesterinemia, ma anche iperlipoidemia.

De Tullio studiando il comportamento delle lipine negli epato e nefropazienti ha potuto concludere che le lesioni che interessano la cellula epatica, compromettendone le sue varie funzioni biochimiche, si accompagnano ad un perturbamento del contenuto dei lipoidi nel sangue come espressione di alterato metabolismo e che tale perturbamento si manifesta sia carico della quantità dei lipoidi che nel rapporto fra le varie frazioni lipoidee e che, ancora, tale aumento si nota maggiormente negli acidi grassi e nella colesterina.

Cassano ritiene che alla patologia del fegato siano strettamente legati molteplici e gravi disordini del ricambio dei grassi, e pur avendo riscontrato aumento costante dei grassi neutri e diminuzione dei fosfatidi nel siero di sangue degli epatopazienti pensa che le insufficienze epatiche diano una complessa varietà di forme nel metabolismo dei grassi.

Caccuri studiando sperimentalmente le variazioni delle curve lipemiche dopo avvelenamento di una sostanza che sicuramente lede la cellula epatica, quale è il piombo, ha riscontrato profonde modificazioni delle lipine ematiche, anche dopo somministrazione di colesterina.

Nè si può a questo punto tacere sull'importanza nel ricambio dei grassi della funzione della corteccia surrenale e le diverse interpretazioni del suo valore (Stuvart, Rogoff), (Kosch, Pende, Vitale, Troisier e Grigaut).

Recentemente nella nostra clinica Gaudio e Maddaloni hanno notato che il tasso di colesterina totale nel sangue, particolarmente a spese degli eteri colesterinici, è sempre aumentato dopo la somministrazione di estratto surrenale, mentre i valori della colesterina libera scendono, venendo alle conclusioni che la corteccia surrenale avrebbe proprietà liposintetiche per azione di enzimi esistenti nella corteccia stessa.

Se si confrontano le curve ottenute nei 5 cardiopazienti da me esaminati con quelli che si hanno negli epato-insufficienti (Capra) si nota subito come fra queste si stabiliscono molti punti di contatto.

La colesterina libera ha tendenza ad aumentare e resta quasi costantemente sino alla terza ora sopra il livello iniziale.

La colesterina totale ha anch'essa tendenza ad aumentare e segue in grado meno elevato la curva della colesterina libera.

Lo stesso può dirsi degli *eteri colesterinici.*

I grassi neutri ed i saponi liberi non hanno un caratteristico comportamento.

I *fosfatidi* soltanto si discostano dalla curva degli epato-insufficienti poichè mentre in questi hanno una curva decorrente sotto il livello iniziale, nei

cardiopazienti si eleva quasi sempre dall'ascissa, che determina i valori iniziali.

L'aumento della colesterina libera nel sangue nei 5 casi esaminati e la permanenza alta della sua curva, anche dopo la prima mezz'ora dall'ingestione di 4 gr. di colesterina, potrebbe spiegarsi, secondo Chauffard, con una deficiente eliminazione di questo lipoide da parte del fegato come avviene in tutti gli epatopazienti anche non itterici, e la sua incapacità a combinarsi con gli acidi grassi inorganici (De Tullio).

L'aumento ancora degli eteri colesterinici ed il permanere alto della loro curva farebbe pensare alla diminuita funzione del fegato nella scissione degli eteri colesterinici.

Rimane così anche chiaro l'aumento del tasso della colesterina totale.

Sembra che il potere di sintesi dei fosfatidi rimanga inalterato, poichè la curva di questi è sempre superiore ai valori iniziali.

*
* *

È il fegato da stasi funzionalmente leso?

In un recente lavoro Tamburri studiando il quadro lipemico nei cardiopatici veniva a trovare valori che molto si avvicinano a quelli ottenuti da me nei 5 soggetti cardiopatici scompensati, concludendo che in questi come nota costante vi è aumento della colesterina libera e degli eteri colesterinici, sopratutto nei casi di scompenso; che i saponi, i grassi neutri ed i fosfatidi sono compresi ne ilimiti di norma.

Se ora allontanandoci dal metabolismo dei grassi consideriamo anche le altre funzioni del fegato nelle cardiopatie, vediamo che anche queste sono alterate.

Forman e Maghera hanno ottenuto un aumento della bilirubinemia nelle stasi epatiche dei cardiopatici accompagnata ad un aumento del bilinogeno fecale ed urinario.

Edelmann ha notato aumento dell'urobilina nelle urine degli scompensati.

Valter Frey, Dastre, ed Arthus, hanno dimostrato una diminuita capacità del levulosio da parte della cellula epatica dei cardiaci in scompenso.

La curva glicemica di questi ammalati è molto vicina a quella che si riscontra nelle insufficienze epatiche (Maracchini).

Magreth, Musante e Didedda hanno trovato una lattacidemia più alta nelle cardiopatie in genere, mentre la curva lattacidemica è più prolungata in rapporto alla gravità della cardiopatia ed allo stato di scompenso, e mentre secondo alcuni questa modificazione dovrebbe riportarsi al fatto che nei cardiaci, essendo danneggiato il sistema muscolare la resintesi dell'acido lattico è difficoltata, secondo altri la modificazione della curva lattacidemica dovrebbe riportarsi a lesioni epatiche o da tutti e due i fattori secondo Yansen, Yost, Bufano e Santucci.

Alzona ha assaggiato la aminoacidemia nei cardiaci, iniettando glicocolla per via endovenosa, ed è venuto alle conclusioni che in tutti i cardiaci da lui esaminati, scompensati o no, la funzione deaminizzante del fegato è lesa; e quindi vi sarebbe sempre un'insufficienza epatica, e che tanto più antica è la lesione cardiaca tanto più lesa è la funzione del fegato.

Io stesso ho potuto dimostrare il grave perturbamento che avviene nel metabolismo dei proteidi nei cardiaci scompensati, ottenendo sempre un'inversione dei rapporti albumine-globuline in questi infermi.

Secondo la maggior parte degli autori il disturbato metabolismo sia degli idrati di carbonio, che delle sostanze proteiche e dei grassi nel fegato da stasi troverebbe una spiegazione del fatto che l'aumentata pressione vasale dirigendosi dalla vena centrale del lobulo verso la periferia degli acini, determinerebbe atrofia e necrosi delle travate di cellule epatiche, dovute alla pressione delle vene centrali stesse ed alla rallentata circolazione.

Ma non intervenendo nel ricambio dei grassi, come abbiamo visto soltanto il fegato, ma anche il polmone col suo potere lipopessico, possiamo anche ammettere che essendo quest'organo anche compromesso, nella sua funzionalità, nelle cardiopatie in scompenso, venga disturbata la sua funzione nel metabolismo dei grassi.

Non sappiamo se egualmente i surreni possano nello stesso modo partecipare al disturbato ricambio intermedio delle lipine.

Conclusioni.

1) Nei cardiopatici in scompenso con edemi, vi è costantemente aumento della colesterina libera, della colesterina totale e degli eteri colesterinici, mantenendosi nei limiti normali i grassi neutri, i fosfatidi ed i saponi.

2) I cardiopatici in scompenso con edemi sottoposti a carico di colesterina, rispondono con una curva lipemica che si avvicina a quella degli epatopazienti (costanza in aumento della curva della colesterina libera, di quella totale e di quelle degli esteri di colesterina).

3) Il fegato da stasi, funzionalmente leso, apporta notevoli modificazioni nel ricambio delle lipine nei cardiopatici.

4) Nella patogenesi degli edemi cardiaci, pur tenendo conto dei fenomeni da stasi, bisogna nei fattori fisico-chimici, considerare anche l'alterato ricambio intermedio dei grassi, che sembra accrescere il potere d'imbibizione dei tessuti.

5) Di fronte alle modificazioni del metabolismo dei grassi che si riscontrano nei cardiopatici in scompenso con edemi, ammessa la funzione precipua del fegato in detto metabolismo, si può anche in questo caso considerare questo organo come fattore di primaria importanza nel ricambio idrico dell'organismo.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver passato in rassegna le principali teorie sui fattori d'idrofilia tissurale nell'edema, espone i dati ricavati dall'esame delle diverse frazioni lipemiche ottenute in 5 cardiopazienti scompensati con edemi, deducendone che in questi infermi, vi è costantemente aumento della colesterina libera, della colesterina totale e degli eteri colesterinici, mantenendosi nei limiti normali i grassi neutri, i fosfatidi ed i saponi. Gli stessi infermi sottoposti a carico di colesterina, rispondono con una curva lipemica che si avvicina a quella degli epatopazienti (costanza in aumento della curva della colesterina libera, di quella totale e di quelle degli eteri di colesterina). Il fegato da stasi

funzionalmente leso, apporta notevoli modificazioni nel ricambio delle lipine nei cardiopatici. Nella patogenesi degli edemi cardiaci, pur tenendo conto dei fenomeni da stasi, bisogna nei fattori fisico-chimici, considerare anche l'alterato ricambio intermedio dei grassi, che sembra accrescere il potere d'imbibizione dei tessuti. Di fronte alle modificazioni del metabolismo dei grassi che si riscontrano nei cardiopatici e in scompenso con edemi, ammessa la funzione precipua del fegato in detto metabolismo, si può anche in questo caso considerare questo organo come fattore di primaria importanza nel ricambio idrico dell'organismo.

BIBLIOGRAFIA.

ALZONA. *La funzione del fegato nei cardiopatici indagata con la curva aminoacidemica.* Minerva Medica, pag. 917, anno 1930.

AUBINEAU. *L'oedéme cornéen des hypercolesterinémiques.* XLII Congresso della Soc. Franc. di Oftalmol. Press. Med., n. 47, 1929, pag. 772.

BAGNARESI. *Frazioni lipoidee e rapporto lipoideo nel siero di sangue dei vecchi.* Minerva Medica, 1930, n. 4.

BASSANI. *Influenza del fegato sulla funzione cardiaca.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1932, pag. 875.

BENARD e BIANCANI. *Quelques données sur la pathogénie des oedèmes.* R. Méd., vol. 41, n. 9, 1924, pag. 521-536.

ID. ID. *Considérations sur la pathogénie des oedèmes.* Presse Méd., 1924, n. 46, pag. 498-502.

BORGATTI. *Sul significato biologico della colesterinemia.* Paliclinico, Sez. Med., vol. XXXII, fasc. X, 1925.

BUFANO. *La fisiopatologia clinica e sperimentale della lipemia.*

ID. *La regolazione vegetativa del fegato e del pancreas.*

CACCURI. *La lipemia nel saturnismo.* Folia medica, 1927, n. 6.

CASOLO e BARENGO. *Il quoziente lipoideo del sangue, colesterina-lecitina nell'ipertensione arteriosa.* La Clinica Medica Italiana, 1932.

CASOLO. *Ricerche sulla colesterinemia.* Morgagni, 1928, n. 9 e 10 .

CAPRA. *La curva lipemica dopo somministrazione orale di colesterina nei sani, negli epatici, ecc.* Arch. di Clinica e Patologia Medica, 1928, pag. 365.

CASSANO. *Il metabolismo intermedio dei grassi con particolare riguardo agli epatopazienti.* Arch. Pat. e Clin. Med., vol. VI, fasc. V, agosto 1928.

CONDORELLI. *Micrometodo per la determinazione quantitativa e qualitativa del sangue.* Riforma medica, 1923, n. 32.

DE TULLIO. *I lipoidi del sangue nelle malattie epatiche e renali.* Folia Medica, 1927, n. 6.

GALDI. *Contributo allo studio delle funzioni del fegato sui grassi.* Riforma Med., 1923, n. 18.

GELERA. *La biochimica delle costituzioni.* Istituto Ed. Scientif., 1926.

GOVAERTS. *Rôle de propriétés physico-chimiques des proteines dans la pathogénie des oedèmes.* XIX Congr. Français de méd Pres. Méd., 1927, n. 84, pag. 1281.

GRIGAUT, DEBRAY et FURTNER. *La constitution lipoidique du sang dans les rapports avec la résistence globulaire.* Ctp. rend. seanc. Soc. Biol., 1925, n. 12.

GAUDIO e MADDALONI. *Importanza della corteccia surrenale nel ricambio dei grassi.* Studium, anno XXIV, n. 3, 1934.

INVERNIZZI. *Colesterina e variazioni fisiologiche del tasso colesterinemico.* La Clinica Medica Italiana, 1929, pag. 122.

LABBÉ. *L'equilibre hydrique de l'organisme.* Annales de médecine, 1930, tom. XXVIII, pag. 105.

LABBÉ e VIOLLE. *Métabolisme de l'eau.* Masson, 1927.

MAYER e SCHAEFFER. *Coefficient lipocytique et imbibition des cellules par l'eau.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 14 avril, 1913, pag. 547.

ID. ID. *Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. Existence possible d'une constante lipocytique.* Journ. de phy. et de path. gén., mai 1923, pag. 510-534.

ID. ID. *Recherches sur les costantes cellulaires. Teneur des cellules en eau.* Journ. de phy. et path. gén., gennaio 1914.

MAC CLURE et HUNTSINGER. *Etude du métabolisme des graisses. Le caractère des lipoïdes sanguins dans les desordres hépatiques*, ecc., Arch. Int. Med., a. 1929, pag. 715-731.
MILELLA. *Il rapporto albumine-globuline nella patogenesi dell'edema cardiaco.* Bollet. Acc. Pugl. Scienz., anno VII, n. 5-6, 1932.
ROGER. *Les fonctions du poumon.* La Presse Méd., 1912, vol. XX, pag. 953.
ID. *Le métabolisme des graisses.* Ibid., 1922, vol. XXX, pag. 953.
ID. *Physiologie normale et pathologique du foie.*
ROGER, BINET, VERNE. *La lipoïdidiérèse pulmonaire.* Journ. de Phys. et de Path. gén., 1923, XXI, pag. 461.
VIALE. *Nuove ricerche sulla funzione delle capsule surrenali.* Endocrin. e Patol. costit., 1927.
ID. *L'ormone cortico-surrenale.* Rassegna medica, anno XII, n. 2.

IV.

ISTITUTO « BENITO MUSSOLINI »
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: On. Prof. E. MORELLI.

Sull'esplorazione funzionale dell'apparato reticolo-endoteliale e sulla cosidetta diagnosi qualitativa della tubercolosi polmonare mediante la prova del rosso-congo.

Dott. A. FABRIS.

Dall'epoca in cui Aschhoff e collaboratori (1913) a quel complesso di elementi di origine mesenchimale, sparsi in tutto l'organismo e aventi caratteristiche anatomiche in gran parte già note (Ranvier, Metschnikoff, Marchand), nonchè la proprietà fisiologica di fissare determinati colori (Ponfick, Ribbert, Goldmann), riconobbero un alto valore funzionale in rapporto ai processi del ricambio intermedio, da allora le nostre conoscenze sulla fisiologia e patologia del sistema reticolo-endoteliale si sono accresciute al punto che oggi alcuni trattatisti come lo Schittenhelm e il Cesa-Bianchi, classificano a parte, in capitoli distinti le malattie di questo importante sistema dell'economia.

Non ultima tra le funzioni del sistema reticolo-endoteliale è quella che si riferisce ai processi di difesa contro gli agenti infettivi, come era stato intravisto dai primi ricercatori (Metschnikoff, Goldmann), e come le ricerche successive hanno confermato. Specialmente evidente è questa funzione difensiva nelle infezioni croniche in cui la stimolazione degli elementi del reticolo con conseguente moltiplicazione e mobilizzazione di essi, è di tal grado da esprimersi anatomicamente in alterazioni grossolane del tessuto colpito (granulomi).

Riconosciuta la grande importanza del sistema reticolo-endoteliale nei processi di difesa contro gli agenti infettivi, l'indagine degli autori, specie negli ultimi anni, si è rivolta alla ricerca di metodi atti a valutarne la capacità funzionale, nell'intento sopratutto di fornire alla Clinica un criterio di misura delle capacità difensive dell'organismo nel singolo caso.

I vari metodi proposti per la diagnostica funzionale del sistema reticolo-

endoteliale, sono in ultima analisi tutti basati su una proprietà fondamentale di questo apparato, nota da tempo, e che consiste nella capacità di fissazione di sostanze estranee, da parte degli elementi del sistema. Introducendo nell organismo una di queste sostanze atte alla fissazione, e misurando il tempo intercorrente tra la iniezione e la scomparsa dal sangue della sostanza introdotta, si avrebbe un criterio di misura della capacità funzionale del sistema reticolo-endoteliale, nel senso che in quelle condizioni morbose in cui esiste una depressione funzionale del sistema, essendo diminuita la capacità fissatrice di esso, la sostanza introdotta resta nel sangue più a lungo e in maggiore concentrazione che non in condizioni normali. Tra le varie sostanze proposte è stato largamente usato, sopratutto in vista della sua assoluta innocuità, il rosso-congo, che è il sale sodico dell'acido benzidindiazobinaftilaminsulfonico, che fu introdotto in Clinica da Adler e Reimann nel 1925. Essendo questo un colloide a convenzione anodica (elettro-negativo) possiede le proprietà fisico-chimiche richieste per la fissazione da parte del sistema reticolo-endoteliale.

Secondo Adler e Reimann la scomparsa più o meno rapida del colore dal sangue è solamente in funzione dalla maggiore o minore fissazione di esso da parte del sistema reticolo-endoteliale; il metodo quindi avrebbe il massimo valore come saggio funzionale di questo sistema.

La prova consiste nell'introdurre per via endovenosa 10 cmc. di una soluzione di rosso-congo all'1 %, di fresco preparata, e nel paragonare poi al colorimetro il siero o il plasma di due campioni di sangue, il primo prelevato 4' dopo l'iniezione, ossia quando si presume che il colore abbia raggiunto la massima concentrazione (100 %), il secondo dopo 60'. In condizioni normali nel sangue del secondo prelevamento si trova secondo Adler e Reimann solo il 50-70 % del colore introdotto; a questo valore, che esprime la concentrazione della sostanza colorante nel sangue dopo un'ora, si dà il nome di « indice del rosso-congo », o « indice di ritenzione ».

Adler e Reimann sperimentarono il rosso-congo in molti casi di malattie infettive, acute e croniche, e trovarono che l'indice rosso-congo è tanto più alto per quanto più grave è la forma morbosa: valori altissimi fra 90 e 100 (in questo caso dopo un'ora circola nel sangue ancora tutto il colore) gli AA. trovarono in casi di setticemia mortale. L'altezza dell'indice esprime, secondo Adler e Reimann, il grado di paralisi funzionale del sistema reticolo-endoteliale e quindi la diminuita capacità di difesa dell'organismo, onde il valore prognostico della prova nel campo clinico.

Wilensky ha confermato ampiamente i risultati di Adler e Reimann, sostenendo tuttavia che l'indice di ritenzione del rosso-congo è nei normali inferiore a quello stabilito dai due AA., e precisamente del 30 %, invece del 50-70 %. Wilensky attribuisce questa sensibile differenza all'avere egli ricercato il colore nel plasma, anzichè nel siero, come hanno fatto Adler e Reimann. Adoperando il siero, invece del plasma, può accadere come fatto abituale o almeno frequente, che si produca una leggera emolisi nel campione di sangue e pertanto una intensità di colore del siero superiore a quella che non comporterebbe la sola concentrazione del rosso-congo. È certo tuttavia che altri AA. che hanno adoperato per la ricerca colorimetrica il plasma invece del siero, dànno come indice di ritenzione del rosso-congo nei soggetti normali, valori notevolmente più alti di quelli fissati da Wilensky e anche

superiori a quelli stabiliti da Adler e Reimann. Così, ad es., Wallace considera come limite normale il 70-90 % ossia una diminuzione del colore nel campione di sangue prelevato dopo un'ora, del 30-10 %. Ora queste notevoli differenze mentre suscitano logicamente qualche dubbio sulla sicurezza del metodo, come mezzo di ricerca clinica, stanno per lo meno a dimostrare come sul comportamento della sostanza colorante nel sangue influiscano probabilmente fattori estranei, inerenti alla preparazione della soluzione (filtrazione), all'impiego più o meno immediato di essa dopo l'allestimento ecc., tutti elementi che possono far variare in maniera sensibile lo stato chimico-fisico della sostanza e quindi le condizioni per le quali essa viene fissata dall'apparato reticolo-endoteliale.

Nel campo della tubercolosi Wedekind e Löwenstein hanno trovato che l'eliminazione del rosso-congo è in funzione della gravità del processo tubercolare, ossia l'indice rosso-congo è tanto più alto per quanto più grave è la lesione polmonare. Inoltre esiste una notevole differenza, secondo gli AA., tra forme produttive ed essudative, in quanto nelle prime trovarono dopo un'ora una concentrazione di colore pari al 44-66 % del colore introdotto, ossia un'indice di ritenzione vicino ai valori normali, nelle seconde il 79-100 per cento, ossia un cattivo indice di ritenzione. Data questa differenza gli AA. propongono la ricerca come mezzo di indagine clinica per la così detta « diagnosi qualitativa » (qualitätsdiagnose) della tubercolosi polmonare.

La spiegazione che Wedekind dà di questo diverso comportamento è precisamente questa, che cioè nella tubercolosi essudativa esiste una insufficienza funzionale dell'apparato reticolo-endoteliale per la quale il colore non viene più fissato dagli elementi del reticolo o solo in scarsa misura, insufficienza funzionale che è appena accennata, o assente del tutto nelle forme produttive.

Lucacer e Cardinale nella Clinica di M. Ascoli, impiegando la stessa tecnica ottennero risultati sensibilmente concordanti con quelli degli AA. tedeschi. Più recentemente il Nannini, sempre nel campo della tubercolosi conclude, in base ai risultati ottenuti, che la prova del rosso-congo nella tubercolosi, ha senza dubbio valore prognostico in quanto l'indice di ritenzione è tanto più alto per quanto più grave la forma morbosa; non dà invece importanza l'A. alla prova come mezzo utile per la diagnosi differenziale tra forme produttive ed essudative, in quanto in Clinica prevalgono di gran lunga le forme miste e non sempre è possibile in base ai soli criteri clinici e radiologici stabilire con esattezza a quale dei due gruppi appartenga ogni singolo caso.

***

Nelle mie ricerche io mi sono proposto di studiare in parallelo l'indice di ritenzione pel rosso-congo ed il comportamento dei monociti del sangue circolante nell'intento di vedere se e fino a qual punto le due ricerche concordassero nell'esprimere lo stato funzionale dell'apparato reticolo-endoteliale nei diversi casi.

L'aumento dei monociti, come ha dimostrato a sufficienza l'indagine sperimentale e clinica (Cunningham e collaboratori) è senza dubbio una caratteristica ematologica della tubercolosi ed è fenomeno certamente legato con lo stato reattivo dell'apparato reticolo-endoteliale. A ciò si aggiunga che ricerche da me praticate in questo stesso Istituto, starebbero a dimostrare che la reazione monocitaria nel sangue circolante è in funzione oltre che

della estensione e della gravità della lesione tubercolare, anche e sopratutto del tipo anatomo-clinico fondamentale di essa, in quanto, a parità delle altre condizioni, è più spiccata nelle forme produttive (ematogene) che non nelle forme essudative (tipo polmonite caseosa), anche gravi ed estese che siano.

Questo diverso comportamento farebbe pensare che nei due gruppi di forme anatomo-cliniche esista di fatto una diversa maniera di reagire dell'apparato reticolo-endoteliale come sostengono Wedekind e gli altri AA. in base ai risultati della prova del rosso-congo.

È questa la ragione per la quale ho ritenuto utile studiare in parallelo il comportamento del rosso-congo e la reazione monocitaria nel sangue circolante.

Le ricerche sono state praticate in 40 casi: in essi è stata eseguita la prova del rosso-congo con la tecnica esposta più avanti, e contemporaneamente è stato eseguito il conteggio in cifre assolute dei monociti nel sangue periferico; conteggio calcolato tenendo conto da una parte del numero dei globuli bianchi per mmc., e dall'altra della cifra percentuale dei monociti ricercata in base al conteggio di 300 elementi nello striscio di sangue colorato.

Particolare attenzione è stata rivolta alla scelta dei casi, cercando di riunire in due gruppi distinti, da una parte forme tipicamente produttive (ematogene), dall'altra forme tipicamente essudative.

Per quanto la distinzione che noi facciamo abitualmente tra forme produttive, dette altrimenti con espressione moderna ematogene, e forme essudative, sia una distinzione non assoluta, ma fatta *a potiori*, tuttavia è anche certo che fra i tipi estremi, rappresentati da una parte dalla miliare diffusa e dall'altra parte dalla polmonite caseosa, le differenze sia dal punto di vista clinico-radiologico che anatomico, sono così evidenti che la distinzione in casi tipici è sempre possibile.

I casi in cui lo studio anamnestico e clinico-radiologico non ci ha fornito criteri sufficienti per una sicura identificazione della forma, sono stati riuniti a parte in un terzo gruppo di forme miste. La prova del rosso-congo è stata eseguita in tutti i malati circa alla stessa ora e nelle stesse condizioni di esperimento; prima dell'iniezione è stato praticato l'esame ematologico.

La tecnica da me seguita per la prova del rosso-congo è quella fissata da Strasser per lo studio della amiloidosi, e che si discosta alquanto dalla tecnica usata da Adler e Reimann, avendo su questa, a mio giudizio, il vantaggio di essere più rigorosa; se non altro perchè la ricerca viene effettuata sul plasma anzichè sul siero.

Ritengo opportuno riportarla in dettaglio (V. Wallace: *The Lancet*, 1932). Si prepara una soluzione in acqua calda, di rosso-congo Glubler all'1 %, che viene chiarificata mediante filtrazione per carta e sterilizzata con l'ebollizione. La soluzione va preparata volta per volta e impiegata non oltre le 12 ore dalla preparazione; nei nostri casi è stata sempre usata entro le prime due ore dalla preparazione. Nel paziente a digiuno si inietta la soluzione per via endovenosa in ragione di cmc 0,25 per Kg. di peso. Dopo 4' si preleva, possibilmente dall'altro avambraccio, un primo campione di sangue nella quantità di 5 cmc., e dopo un'ora un secondo campione di sangue. Il paziente si fa urinare prima della iniezione e tre quarti d'ora dopo, per assicurarsi che non venga eliminato il colore attraverso il rene, il che può accadere in caso di lesioni renali concomitanti. Ciascun campione di sangue viene portato immediatamente in provette speciali a fondo piatto, graduate fino a 5 cmc. come nella figura annessa, e in cui è stato introdotto in prece-

denza fino al segno 0,5 del citrato di sodio (in soluzione al 3,8 %). Le due provette vengono riempite di sangue esattamente fino al segno 5. Indi si centrifuga per 15' a 2000 giri. Si ottiene così una sedimentazione perfetta della parte corpuscolata.

Si eseguono allora due misurazioni in mm. per ogni tubo: la prima (a) dal margine superiore dello strato corpuscolato fino al segno 4,5 (v. fig.), che rappresenta l'altezza del solo plasma; la seconda (b) dal margine superiore dello strato corpuscolare fino al segno 5, che rappresenta l'altezza del plasma più quella della soluzione citratata.

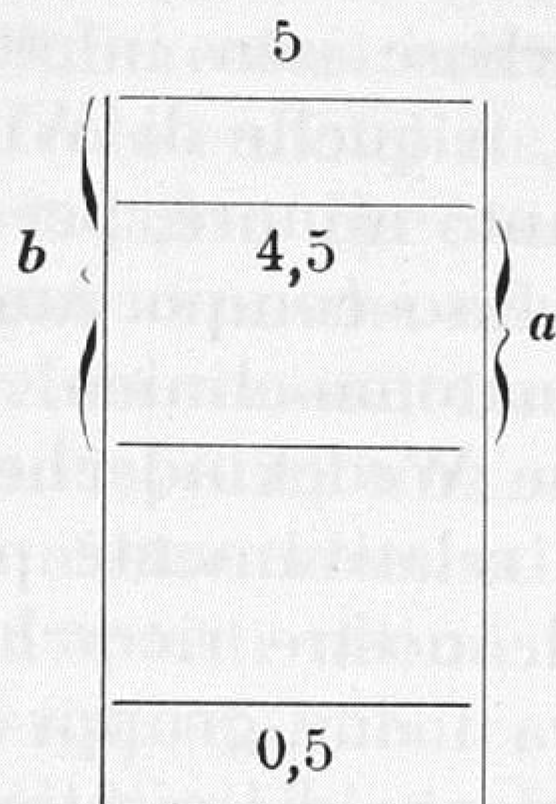


FIG. 1.

Il rapporto b/a viene impiegato nel calcolo (v. dopo) per correggere qualche variazione nella proporzione del liquido rispetto alla parte curpuscolata del sangue, proporzione che non è necessariamente la stessa in ogni caso.

Si pipettano poi i due campioni di plasma e si esaminano al colorimetro di Dubosq, usando il plasma I (quello corrispondente al campione di sangue prelevato dopo 4') come standard. L'esempio seguente serve a spiegare come si esegue il calcolo:

Lettura al colorimetro: Plasma I, 7,0; Plasma II, 8,7.

Rapporto b/a: Plasma I, 22/18; Plasma II, 19/16.

Calcolo: Plasma I = 7,0 × 22,18 = 8,55.

Plasma II = 8,7 × 19,16 = 10,33.

E allora se il plasma I (standard) equivale al 100 % il plasma II sarà uguale a 8,55/10,33 × 100 = 83 %, ossia si avrà nel secondo campione una diminuzione di colore del 17 %.

È opportuno praticare al colorimetro almeno tre letture a livelli diversi e fare la media delle tre misurazioni per ridurre al minimo le cause d'errore inerenti all'apprezzamento in parte subbiettivo delle differenze di colore, inconveniente comune a tutte le ricerche colorimetriche.

Altro accorgimento è quello di evitare in maniera assoluta che avvenga emolisi o coagulazione anche parziale nei campioni di sangue, inconvenienti che possono falsare notevolmente i risultati. È opportuno quindi seguire tutte le manualità con delicatezza, evitando scosse brusche e maltrattamenti di ogni genere ai campioni di sangue durante il prelevamento e usando recipienti assolutamente puliti, bagnati in precedenza con la soluzione citratata.

Dalle indagini fatte, che ritengo superfluo riportare in dettaglio risulta che nei 16 casi studiati di tubercolosi tipicamente produttiva (ematogena), l'indice rosso-congo ha oscillato da un minimo di 60 a un massimo di 97 (ossia dopo un'ora dall'iniezione si è trovato nel sangue, dal 60 al 97 % del rosso-congo introdotto). In un caso dopo un'ora tutto il rosso-congo era scomparso dal sangue, (indice rosso-congo=0); caratteristica questa, come per primo ha dimostrato Bennhold, dell'amiloidosi viscerale, in quanto la sostanza amiloide ha la proprietà di estrarre dal sangue e di fissare il rosso-congo. Ed infatti all'esame autoptico, come del resto l'esame clinico faceva presumere, si è trovata degenerazione amiloide di tutti i visceri. L'amiloidosi è quindi nella tubercolosi un fattore non trascurabile nel regolare il comportamento della sostanza colorante nel sangue.

Nelle forme essudative (14 casi), l'indice rosso-congo ha oscillato tra 52 e 94. Nelle forme miste tra 66 e 89.

In base ai risultati ottenuti, si può dire che anche nelle nostre esperienze viene ad essere confermato il principio generale che l'altezza dell'indice rosso-congo è in funzione della gravità e della estensione della lesione tubercolare. In questo, le nostre ricerche concordano con quelle di Wedekind e degli altri AA. C'è da far notare però che questo particolare comportamento non è caratteristico della tubercolosi, in quanto in tutte le malattie da infezione ed anche in forme morbose non infettive, come hanno dimostrato le ricerche di Adler e Reimann, e quelle di Wilensky, la rapidità con cui il colore abbandona il sangue, è tanto minore, per quanto più grave la malattia.

Per ciò che riguarda il diverso comportamento del rosso-congo in rapporto col tipo fondamentale anatomo-clinico, le nostre ricerche non confermano a pieno quanto sostiene Wedekind che cioè nelle forme produttive, si abbia un indice rosso-congo relativamente più basso che nelle forme essudative. Non esiste infatti nelle nostre ricerche (per ciò che riguarda l'altezza dell'indice rosso-congo) tra i due gruppi di forme, una differenza tale da essere utilizzabile come elemento diagnostico differenziale.

Detto questo, c'è da domandarsi se Wedekind e altri autori non abbiano raccolto nel primo gruppo delle forme produttive specialmente lesioni circoscritte, fibrose (sclerosi apicali, tubercolosi nodulari produttive dall'apice ecc.), cioè lesioni benigne con scarsa o nessuna ripercussione sullo stato generale, ed in cui naturalmente la prova del rosso-congo dà valori più vicini alle condizioni normali. Ora invece io ritengo che volendo stabilire esattamente un rapporto tra i due tipi anatomo-clinici fondamentali, sia necessario tener conto sopratutto del quadro clinico generale, ossia in ultima analisi della estensione e del grado di attività della lesione polmonare. In altri termini non sarebbe esatto ai fini della ricerca, paragonare ad esempio una tubercolosi nodulare dell'apice, lesione di tipo produttivo, ma circoscritta e benigna, con una grave ed estesa lesione essudativa, e viceversa un infiltrato precoce ad evoluzione benigna, con una miliare diffusa. È questa la ragione per la quale nelle nostre ricerche, abbiamo utilizzato specialmente forme gravi, contrapponendo a lesioni tipicamente produttive, lesioni tipicamente essudative, di gravità presso a poco corrispondente, per quanto è possibile stabilire in base al quadro clinico-radiologico.

Ed allora se si tien conto, in questo studio comparativo, oltre che della qualità, anche della estensione anatomica della malattia, ci possiamo facilmente convincere che la differenza tra forme produttive ed essudative nel comportamento di fronte al rosso-congo, è così scarsa da rendere molto discutibile il suo valore come criterio per la diagnosi qualitativa. Non bisogna dimenticare ad es. che Wilensky nelle sue ricerche, ha ottenuto un indice rosso-congo uguale a 100 in un caso di tubercolosi miliare diffusa, lesione schiettamente produttiva.

Un altro argomento, contro il concetto sostenuto da Wedekind, noi possiamo desumere dalle nostre ricerche, ed è precisamente il contrasto evidente rilevabile in molti casi tra comportamento del rosso-congo e comportamento dei monociti nel sangue periferico.

Se ammettiamo, come dobbiamo ammettere, che la monocitosi esprime uno stato reattivo dell'apparato reticolo-endoteliale; se d'altra parte ammettiamo con Wedekind che nelle forme produttive esiste una depressione funzionale del sistema reticolo-endoteliale minore che nelle forme essudative, non ci sapremmo certamente spiegare la frequente dissociazione tra i due

fenomeni e cioè che troppo spesso, ad un indice rosso-congo alto, ossia ad uno stato di paralisi funzionale del sistema reticolo-endoteliale, corrisponde una elevata monocitosi. Questa dissociazione è infatti molto evidente in numerosi casi di nostra osservazione.

Wedekind, come è stato accennato, spiega la differenza del comportamento di fronte alla prova del rosso-congo, tra forme produttive ed essudative, ammettendo che nella tubercolosi esista sempre una diminuita capacità funzionale dell'apparato reticolo-endoteliale, e che questa diminuzione sia più notevole nelle forme essudative che non nelle forme produttive.

A questo riguardo bisogna dire che allo stato attuale delle nostre conoscenze, è discutibile se si debba ammettere in ogni caso, nelle infezioni in genere e nella tubercolosi in ispecie, una diminuita funzionalità dell'apparato reticolo-endoteliale. Le nostre idee sul così detto blocco dell'apparato reticolo-endoteliale si sono in questi ultimi anni notevolmente modificate; si è visto difatti che anche sperimentalmente, con gli stessi procedimenti con cui si produce il blocco, ossia l'inibizione funzionale del sistema, si può ottenere uno stato di irritazione funzionale, in altri termini una reazione in aumento (Schulemann). Così Evans e Simpson nell'animale, con iniezioni ripetute di sostanze atte alla fissazione da parte degli elementi del sistema reticolo-endoteliale, ottennero una tipica istiocitemia (così detto fenomeno di Schauer), che può considerarsi come la esagerazione del fenomeno ematologico della monocitosi. Nei riguardi della tubercolosi le già citate esperienze degli AA. americani, hanno dimostrato in maniera indubbia, come esista nella tubercolosi uno stato di eccitazione funzionale del sistema reticolo-endoteliale, in funzione della quale solamente, è possibile la costituzione del granuloma tubercolare, inteso come processo di difesa tissurale.

E nei confronti della prova del rosso congo è noto come da parecchi AA. si sia voluto mettere in rapporto con una aumentata capacità fissatrice degli elementi del reticolo, il basso indice di ritenzione che si ottiene in alcune forme morbose, come per es., il morbo di Gaucher (Weltmann e Deuticke, Greppi).

In conclusione è lungi dall'esser dimostrato che nella tubercolosi esista come fatto abituale una depressione funzionale del sistema reticolo-endoteliale, e che la prova del rosso congo possa misurare il grado di questa depressione funzionale, al punto da stabilirne un criterio diagnostico discriminativo tra i principali tipi anatomo-clinici della tubercolosi polmonare. A noi pare quindi che si debba prendere nella massima considerazione, a questo riguardo, l'opinione di Bennhold, il quale pur riconoscendo che le sostanze coloranti del tipo del rosso congo (colloidi elettronegativi), possono essere fissate dagli elementi del reticolo, nega che sia solo questa fissazione a regolare il comportamento di queste sostanze introdotte nel sangue. In altri termini l'aver dimostrato, come di fatto è stato dimostrato, che il rosso congo venga fissato dagli elementi del reticolo, non significa che l'altezza dell'indice dipende unicamente da questa fissazione. È molto probabile che intervengano, e forse in maniera preponderante, anche altri fattori a modificare la concentrazione del colore del sangue. Secondo Bennhold, sono precisamente le proteine del sangue, cui si lega il rosso congo, che funzionano da veicolo per l'apporto del colore agli organi di eliminazione (specialmente il fegato). Precisamente quando si altera il normale equilibrio dei costituenti proteici del sangue, il che accade in tutte le malattie gravi, anche se non infettive, allora

il colore resta più a lungo nel sangue, e più tardiva è la sua eliminazione all'esterno.

Ora nella tubercolosi ricerche praticate anche in questo Istituto (Rabbiosi e Ghibellini) starebbero a dimostrare come esista una alterazione della frazione proteica del sangue, tanto più intensa, per quanto più grave è la forma morbosa. Non fa meraviglia quindi che anche nella tubercolosi, come nelle altre malattie da infezione, il comportamento del rosso congo nel sangue possa dipendere in larga misura, più che dalla capacità di fissazione del sistema reticolo-endoteliale, dalla alterata crasi sanguigna.

Concludendo possiamo dire che:

1) La prova del rosso congo nella tubercolosi è, riguardo al suo esito, in funzione della gravità della forma morbosa, più che del tipo anatomo-clinico della malattia, ed è quindi molto discutibile il suo valore come mezzo di diagnosi « qualitativa ».

2) Lo studio parallelo del comportamento del rosso congo e della reazione monocitaria, dà risultati che contrastano coll'idea che nella tubercolosi esista una diminuita capacità funzionale del sistema reticolo-endoteliale in tutti i casi, e che da questa unicamente dipenda il comportamento della sostanza colorante introdotta nel sangue.

3) È molto probabile che a regolare la concentrazione del rosso congo nel sangue intervengano in maniera considerevole e forse prevalente, secondo l'ipotesi di Bennhold, le sostanze proteiche del plasma.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato in parallelo il comportamento dell'indice rosso-congo e la reazione monocitaria nel sangue circolante in casi adatti di tbc. polmonare di tipo produttivo ed essudativo.

Ha trovato che l'alterazione dell'indice è in funzione generica della gravità della lesione polmonare, indipendentemente dal tipo anatomo-clinico fondamentale di essa e che non esiste parallelismo alcuno fra indice rosso-congo e reazione monocitaria.

È dubbio pertanto che la prova del rosso-congo possa servire come mezzo di diagnosi qualitativa, nel senso di Wedekind, e che lo stato funzionale del s. r. e. sia l'unico fattore che regoli il comportamento della sostanza colorante nel sangue.

BIBLIOGRAFIA.

1) Adler e Reimann. Zeit. die ges. exper. Med., 47, 1925.
2) Aschoff. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderk., n. 26, 1924.
3) Bennhold. Deut. Arch. Klin. Med., 142, n. 5, 1923; Klin. Woch., 1927, n. 28; Ibid., 1932, n. 50.
4) Lucacer e Cardinale. Rif. Med., 47, 25, 1931.
5) Massa. La Clin. Med. Italiana, 1, 1929.
6) Nannini. Minerva Med., 23 giugno 1932.
7) Rabbiosi e Ghibellini. Lotta contro la tbc., anno I, n. 5, sett. 1930.
8) Saxl e Donath, Wien. Arch. inn. Med., 13, 1927.
9) Schellong e Eisler. Z. exper. Med., 5, 1928.
10) Schönig. Klin. Woch., 14, 1929.
11) Strasser. Wien. Arch. f. inn. Med., 1927.
12) Wallace. The Lancet, 1932.
13) Wedekind. Klin. Woch., 18, 1930.
14) Weltmann e Deuticke. Wien. Klin. Woch., 29, 1927.
15) Wigand e Heitz. Klin. Woch., 29, 2, 1928.
16) Wilensky. Z. Exp. Med., 54, 1927.

RIVISTA SINTETICA

LA CRONASSIA
nel suo significato fisiologico e clinico.

PROF. F. GIANNULI,
Docente in Neurologia della R. Università di Roma.

Fissare le leggi che definiscono i rapporti fra *Stimolo* ed *Eccitazione*, fu compito, fra i più ardui, della Fisiologia.

Fin da quando, sotto i vigili occhi del Galvani, la pallida fibra muscolare di rana si animava per virtù non propria, rivelandosi la sensibilizzatrice la più squisita del misterioso fluido elettrico, la Fisiologia cercò, indefessamente, di tradurre nel campo delle proprie investigazioni, la Pila di Volta.

Con Galvani adunque si iniziava fra mondo fisico e materia vivente quel dialogo che schiuse così nuovi ed insperati orizzonti, alla Fisiologia, alla Clinica, alla Vita Umana.

Fra i temi preferiti di questo dialogo quello della *Dottrina della Eccitabilità* affatica tuttora le menti dei fisiologi in quanto, a mezzo dello stimolo elettrico, si sperò di poter codificare nella Fisica, le leggi che regolano la eccitabilità riflessa dei vari tessuti degli organismi viventi.

Si cominciò dalla fibra muscolare e si passò poi a quella nervosa e mano mano si venne creando la « *Dottrina della Eccitabilità Neuro-Muscolare* ».

Per tale esplorazione fisiologica e clinica, si seguirono due vie: l'*Antica* che va sotto il nome di « *Elettro-Diagnostica Classica* » e la *Moderna* che s'indirizza verso la ricerca della « *Cronassia* ».

METODO ELETTRO-DIAGNOSTICO CLASSICO.

Prima di parlare del tema che più interessa, giova riassumere, sommariamente le leggi che regolano la già nota « *Elettro-Diagnostica Classica* » al fine di integrare, il più possibile, questa rivista sintetica.

Dall'*Elettro-Diagnostica Classica* si ricercarono le reazioni neuro-muscolari alla corrente *faradica* o *indotta* o quelle che si mettono in essere all'atto della chiusura ed a quello di apertura di una corrente *galvanica* o *continua*.

Con la corrente faradica è l'onda di interruzione che provoca la contrazione muscolare. Ma allorquando tali interruzioni raggiungono la frequenza di 20 o 30, per minuto secondo, le contrazioni muscolari tendono a fondersi ed allora si arriva al così detto « *Tetano Fisiologico* ».

Ogni modificazione nella forma della contrazione muscolare, nell'ordine del suo manifestarsi, è indizio di uno stato patologico. Ed invero; allorquando per provocare la risposta fibrillare si renda necessario elevare l'intensità della corrente, se ne deduce che la fibra muscolare è *ipoeccitabile;* il contrario vale per la *ipereccitabilità* faradica muscolare o nervosa.

Può darsi il caso poi che il *Tetano Fisiologico*, a causa di un defaticamento muscolare in atto, non possa essere sostenuto come in condizioni ordinarie; in simile congiuntura si parlerà di « *Reazione Miastenica* ».

Per quanto si riferisce agli stimoli di correnti galvaniche, va ricordato che la chiusura di un circuito galvanico, disposto per l'esame elettro-diagnostico, dà luogo sull'organismo a due effetti principali:

1º una sensazione che si propaga, in senso afferente lungo le vie sensitive, che non può essere controllata, ma soltanto accusata dal paziente;

2º una eccitazione motrice vuoi che lo stimolo elettrico sia portato direttamente sulla fibra muscolare o indirettamente sul nervo motore.

Il valore minimo di intensità sufficiente a provocare una contrazione muscolare, segna la « *Soglia Galvanica* ».

Lanciando in un circuito galvanico, disposto per la ricerca della « *Soglia Galvanica* », una corrente ad intensità crescente, le contrazioni muscolari si succedono nell'ordine e nella forma segnata da Pflüger-Chauveau e cioè:

$$CN > CP > AP > AN \quad (1).$$

Ciò posto, per una *intensità di corrente molto debole* si avrà una sola contrazione alla chiusura del polo negativo (CN).

Per una *intensità media* di corrente si provocheranno tre successive contrazioni: una alla chiusura del polo negativo (CN); una alla chiusura del polo positivo (CP) e una più debole della prima e della seconda, all'apertura del polo positivo (AP).

Per una *intensità forte di corrente*, si aspetteranno quattro contrazioni; le tre già segnalate, nel paragrafo precedente, ed una quarta, all'atto dell'apertura del polo negativo (AN).

Le risposte anomale, in disarmonia cioè con le leggi dell'eccitabilità galvanica, definiscono la *Ipoeccitabilità* o la *Ipereccitabilità* galvanica. D'altra parte una eccitazione di chiusura seguita da interruzione del circuito, può provocare una contrazione tonica che si prolunghi fuori misura. Una eccitazione inoltre di chiusura, con passaggio persistente di corrente, può, a sua volta, provocare una contrazione che persiste tanto, quanto duri lo stimolo.

Con esse si definisce la *Contrazione Galvano-Tonica* o il *Galvano-Tono* che si incontra in alcune miopatie o durante la fase iniziale di processi degenerativi.

In così fatti processi vi ha casi in cui la formula Pflüger-Chauveau risulta così invertita:

$$CP > CN > AN > AP.$$

Ve ne ha altri in cui la contrazione di chiusura al polo positivo risulta eguale a quella di chiusura del polo negativo e cioè: CP = CN.

Può inoltre darsi il caso che il muscolo risulti ineccitabile nel suo punto motore; ma che, viceversa, risponda solo all'eccitazione portata sul proprio tendine periferico. Si definisce allora la cosidetta: « *Reazione Longitudinale* » frequente ad osservarsi nei processi di degenerazione molto antichi.

Così come si rileva da questo sommario riassunto, con la *Elettro-Diagnostica Classica*, hanno valore sovratutto le modificazioni qualitative della eccitabilità, affidate esclusivamente all'apprezzamento soggettivo dell'osservatore, apprezzamento che può, sovente, essere fallace.

Con Dubois-Reymond un nuovo indirizzo riceve l'*Elettro-diagnostica*, indirizzo che si sforza di rendere possibile una valutazione numerica dello stimolo *nella sua forza e nella sua durata nel Tempo*.

Tale indirizzo è quello moderno che si propone la ricerca e la determinazione della « *Cronassia* ».

Metodo Elettro-Diagnostico « Cronassimetrico ».

Dubois-Reymond, invero, fu il primo a far notare come la corrente continua non provochi la contrazione muscolare se non all'atto della immissione brusca della corrente nel circuito o all'atto della istantanea interruzione di esso.

Egli, con i mezzi di cui disponeva, dimostrò che la eccitazione neuro-muscolare è funzione non della quantità di elettricità; ma bensì della variazione brusca dell'intensità di corrente alla chiusura o all'apertura del circuito. Tale postulato sotto la denominazione di « *Legge di Dubois-Reymond* » resse e tuttora dirige il metodo di elettrodiagnostica classico. La critica portata a questa legge inizia il secondo periodo.

Tutta una serie di ricerche che si susseguirono, lungo circa settant'anni, si accordano nel riconoscerla erronea.

Già i fondatori della elettro-diagnostica avvertirono la insufficienza della semplice determinazione del valore qualitativo di *soglia di eccitabilità*.

Erb infatti si era accorto che il *Deltoide*, dal lato clinicamente normale, di un paralitico, da intossicazione saturnina, reagiva in senso degenerativo, ed Oppenheim, con sorpresa, aveva notato che, in qualche antica paralisi polinevritica, non si riesciva a dimostrare una qualsivoglia alterazione nella eccitabilità elettrica.

---

(1) C = Chiusura; A = Apertura; P = Polo Positivo; N = Polo Negativo.

Tutti i metodi di ricerca elettro-diagnostici erano caduti, adunque, nel medesimo errore; determinavano, cioè, la forza e la specie della corrente, ma non si erano affatto preoccupati del fattore *Tempo*, non avevano cioè indicato per quanto tempo l'azione della corrente avrebbe dovuto durare per ottenere la *soglia di eccitabilità*.

Il valore di tale coefficiente fu riconosciuto, per primo, dallo stesso DUBOIS-REYMOND nel 1848. Ma dappoichè il suo apparecchio non gli permetteva di sviluppare correnti che avessero toccato la *Soglia di Eccitabilità* per frazioni di tempo inferiori ai cinque millesimi di minuto secondo, egli dovè trarne la conclusione che il coefficiente *Tempo* non esercitasse veruna influenza nella misura della eccitabilità. Così si spiega il suo erroneo assunto col quale sosteneva che per la eccitabilità neuro-muscolare, potesse essere solo importante il grado di variazione di intensità.

Fin dal 1863 FICK poteva, a sua volta, dimostrare, con apparecchi più sensibili, che la durata di operazione di stimolo è senza effetto sulla eccitabilità; solo per i valori di tempo raggiunti dal DUBOIS-REYMOND cioè quelli superiori a circa 5 σ. (Con la lettera greca « σ » si leggono: *millesimi di secondo*). Egli aveva notato che la minima quantità di elettricità occorrente ad una percettibile contrazione, ad es., del *gastrocnemio* della rana, deve agire per tempi, ultra brevi, che oscillano tra 0,3 a 0,5 σ.

Per ulteriori abbreviazioni di tempo di operazione era ovvio che la tensione della corrente dovesse essere proporzionalmente accresciuta.

Nel 1870 poi ENGELMANN stabiliva sull'uretere del coniglio i *valori minimi di tempo* correlativi a ciascun coefficiente di tensione ed otteneva tracciata su un telaio di *ascisse*, segnanti il voltaggio, e di *ordinate*, segnanti il tempo, sia la curva *del tempo di stimolo* sia quella *di tensione*. Il valore minimo del tempo di stimolo, per eccitazione, denominò « Tempo Fisiologico ».

HOORWEG nel 1892 riprese queste esperienze, utilizzando le scariche di condensatori che ARSONVAL e CHAUVEAU avevano introdotto nella pratica elettro-fisiologica, qualche anno avanti. La durata della scarica, in generale, dipende dalla resistenza del circuito e dalla capacità del condensatore, per cui, se si ha un voltaggio e una resistenza costante, la durata della scarica varierà a seconda della capacità del condensatore.

HOORWEG controllò i lavori di DUBOIS-REYMOND, utilizzando le scariche di condensatori di capacità differenti, ma aventi una stessa carica. Ne risultava che la intensità iniziale rimaneva sempre la medesima, nel corso della esperienza; la sola che variava, proporzionalmente alla capacità del condensatore, era *la durata di variazione di intensità*. Se la legge del DUBOIS-REYMOND fosse stata esatta, a voltaggio fisso, il condensatore della più piccola capacità avrebbe dovuto risultare più efficace che un condensatore di capacità maggiore. Ed invero se la soglia di contrazione si fosse ottenuta con un condensatore di un centesimo di microfarad (0 mf, 01), un condensatore di cinque centesimi di microfarad (0 mf, 05) non avrebbe dovuto provocare alcuna contrazione. L'Autore dovette costatare, dalle sue esperienze, che i risultati non erano stati in armonia con quelli che avrebbe fatto prevedere la *legge di Dubois-Reymond*.

Dalle sue ricerche dovette allora dedurne che per delle capacità eguali o superiori ad un certo valore, il voltaggio, che dà il valore di soglia, resta lo stesso quale che ne sia la capacità; ma con delle capacità inferiori a detto valore limite, per ottenere la soglia di contrazione si rende necessario elevare il voltaggio. Ne dedusse quindi una legge che armonizza prevalentemente con i risultati di FICK ed ENGELMANN e cioè egli riconobbe: « *esservi una durata di scarica limite, al di sopra della quale il tempo non più interviene e al di sotto della quale la durata della scarica e, per conseguenza la quantità di elettricità, esercitano la loro influenza sulla soglia di eccitabilità* ».

Nel 1901, WEISS controllò, a sua volta, le esperienze di HOORWEG, con correnti continue e trasse partito dalle onde rettangolari, di durata la più breve, che ottenne a mezzo di un dispositivo, conosciuto sotto il nome di « *Rheotome Balistique* ». Egli trovò che l'intensità limite diminuisce, allorquando si aumenta la durata del passaggio della corrente, fino a raggiungere un coefficiente che resta fisso e sul quale non ha più alcuna influenza il valore *Tempo*. Questa intensità minima non sarebbe altro che il valore di *soglia* di DUBOIS-REYMOND. Il WEISS adunque raggiunse i medesimi risultati di HOORWEG e riuscì a stabilire che questo tempo limite è inferiore a 5 σ.

Giunse a riconoscere cioè che « il *tempo di passaggio della corrente, tempo* che *varia a seconda della resistenza dei tessuti, interviene certamente sull'eccitabilità* e che *la eccitabilità di un organo o di un tessuto si riconosce dalle relazioni che intercorrono fra l'intensità e il tempo di passaggio della corrente* ».

Ma HOORWEG non aveva potuto raggiungere l'esatta misurazione del *Tempo;* dappoichè operava con una resistenza ignota. D'altra parte il *Rheotom Balistico* di WEISS

non era pratico, nelle ricerche fisiologiche e cliniche, per i complicati calcoli che richiedeva.

Per la misurazione del tempo di stimolo, secondo i postulati di Weiss, furono costruiti apparecchi vari come il *Pendolo* di Helmholtz, il *Pendolo* di Lucas, l'*Ergesimetro* di Strohl ed il *Rheotom Balistico* di Lapicque, però nessuno di essi è riuscito ad affermarsi nella prassi clinica, per quanto rispondenti a tutte le garenzie richieste dalla precisione della misura e dal fondamento teorico del problema.

M. e Mm.e Lapicque, che hanno legato il loro nome allo sviluppo della dottrina cronassimetrica, ripresero queste esperienze, tornando a trar partito dalle scariche dei condensatori e dalle loro ricerche che si svolsero, per circa sei anni, giunsero a precisare il concetto e la nozione della « *Cronassia* ».

Invero dopo molti tentativi escogitati per raggiungere, teoricamente, il modo di determinare l'influenza del *Tempo* nell'eccitazione, dovettero ricorrere ad un metodo empirico. Presero come punto di partenza il *Tempo* di passaggio della corrente che segna la soglia di eccitazione con un *valore d'intensità* superiore a quello per il quale il *Tempo* non più interviene nell'eccitazione. Le variazioni d'intensità, in queste durate brevissime di *Tempo*, che toccano frazioni di millesimi di secondo, sono le più rapide e in base ad esse il *Tempo* può essere segnato con maggiore approssimazione. Il coefficiente d'intensità, indipendente dal *Tempo*, lo si conosceva già, era quello che segnava la *soglia galvanica di* Dubois-Reymond. Lapicque gli dette il nome di « *Rheobase* » (1).

Determinata la *Reobase*, nel suo valore numerico, questo si raddoppia e allora si ottiene, secondo Lapicque, il valore del *Tempo di Eccitabilità* cioè a dire « *la Cronassia* ». *L'eccitabilità di un tessuto sarebbe così data dalla Reobase e della Cronassia. La prima segna i valori dell'intensità; la Cronassia, la durata del Tempo necessaria al passaggio della corrente, per raggiungere la soglia limite di eccitabilità.*

Ma se teoricamente esse hanno una importanza eguale, praticamente il valore della *Cronassia* è maggiore. I valori della *Reobase* variano a seconda della distanza e forma degli elettrodi, la *Cronassia*, viceversa, è « *la proprietà specifica di un tessuto* » una qualità cioè che rende conto dello stato della materia vivente sotto l'influenza e l'azione esclusiva del *Catode*.

La *Cronassia*, appunto per ciò, non varierà che con le modificazioni della eccitabilità dovute a condizioni patologiche.

Lapicque denominò « *tempo utile* » il coefficiente di *Tempo* limite di eccitabilità il di cui valore numerico si aggira intorno a 3σ. Valore che da Gildemeister fu qualificato come « *tempo utile principale* » (Hauptnutzzeit) e che egli accettò poi come valore di norma per le esperienze cliniche. Questo tempo limite principale adunque rappresenta « *il Tempo per la cui durata deve agire una corrente costante perchè porti la fibra muscolare in contrazione, cioè la cosidetta corrente avente valore di soglia di eccitabilità* (Schwellenwertstrom) ».

Sebbene però tanto i coefficienti del *Tempo* di eccitabilità, quanto quelli del voltaggio stessero, lungo la curva di Weiss e di Hoorweg, in una certa reciproca correlazione, detta correlazione, agli effetti della valutazione cronassimetrica, riesciva ad avere valore solamente per un coefficiente fisiologico stabilito e cioè per il valore del « *tempo limite* ». Per tempi, i più brevi, Lapicque aveva già dimostrato, operando con scariche di condensatori, che, per tutti i vari coefficienti della curva di tensione e di *Tempo*, se si porta in un sistema di ordinate, accanto alla curva che segna i valori di tensione e di *Tempo* di stimolo, la curva della quantità elettrica, secondo la legge di Weiss ed Hoorweg, si ottiene una retta che taglia la curva di tensione e di *Tempo di stimolo* al di sopra dello zero. Ciò stava a dimostrare che, in ogni circostanza, una certa quantità di elettricità deve attraversare il tessuto, perchè esso venga ad eccitazione e che perciò a zero durata di tempo non potesse avere più influenza il valore della quantità elettrica.

Tali postulati che scotevano alquanto le leggi di Weiss e di Hoorweg, aprirono una disputa che segnò un periodo critico per la dottrina della *Cronassia*. A darle nuovo credito scientifico venne il Nernst con la sua legge della « *Radice Quadrata* », legge che mise in valore i coefficienti di resistenza dei tessuti, in quanto partiva dal concetto che la base ultima di tutte le eccitazioni naturali ed artificiali di un tessuto, dovesse ricercarsi nella scomposizione degli *joni* e nella variazione di carica che ad esse sono connesse.

Per quei cotali tempi ultra-brevi i dati di Lapicque concordavano con quelli di Nernst e si dovette allora riconoscere che per zero tempo i valori della quantità elettrica non potessero esercitare influenza alcuna sull'eccitabilità e che, ai fini di questa ricerca, il

(1) « Reobase » deriva dal greco ρεο = corrente εβασισ = base.

calcolo empirico del LAPICQUE avesse base scientifica. Però la formula di NERNST, a sua volta, per tempi lunghi, non si accordava più con le curve di HOORWEG e WEISS in quanto le resistenze offrivano speciali accidentalità. Ne derivavano perciò difficoltà di calcolo che potevano solo superarsi accettando l'ipotesi sussidiaria di un eventuale adattamento del tessuto ad uno stimolo che cresca lentamente; adattamento che avrebbe potuto dar ragione della maggiore resistenza del medesimo. Il valore del *Tempo* segnato, dalla curva del NERNST, nel punto in cui taglia la retta dei coefficienti di quantità di HOORWEG e di WEISS, fu valutato da LAPICQUE come equivalente a 4 *Cronassie.* Ond'è che ottenuto tale coefficiente e diviso per 4 si ottenne il valore dell'unità di *Cronassia*, secondo il metodo di NERNST.

Secondo tali premesse che a volerle tutte sviluppare, secondo le rispettive formule fisico-matematiche e nelle loro rappresentazioni grafiche, mi spingerebbero oltre i confini di questa rivista sintetica, « *la Cronassia sarebbe quel Tempo della corrente che, nella moltiplicazione numerica della Reobase, si avvicini di più al valore di un quarto del coefficiente di Nernst* », il quale non ha soltanto il valore empirico della *Cronassia* originaria di LAPICQUE, ma ha la proprietà di una costante algebrica, la quale, al valore di calcolo della capacità di 0,37 mf., già sperimentalmente ottenuto, corrisponde alla *Cronassia.* In tale valore di tempo la intensità di corrente raggiungerebbe un valore limite oltre il quale il *Tempo* non avrebbe più presa sulla eccitabilità.

Il problema adunque, dal punto di vista dottrinario, aggirantesi sui punti cardinali messi da DUBOIS-REYMOND, da WEISS, da HOORWEG, e da LAPICQUE, oggi deve considerarsi teoricamente risolto.

Si è arrivati perciò a costruire apparecchi di delicato maneggio, ma di molta precisione che servono a meraviglia, anche a scopo clinico, ed uno dei più raccomandabili è il « *Cronassimetro Brillouin-Zimmern* » costruito dalla fabbrica GAIFFE-GALLAT-PILON. Questo apparecchio consente la misurazione di durate di tempo che variano fra un minuto secondo e 5/100.000 di secondo; esso inoltre permette di raggiungere intensità superiori a 40 mA.

Il progresso che la dottrina della *Cronassia* ha raggiunto promette sviluppi lusinghieri nel campo Fisiologico ed in quello Clinico.

La Società Alemanna di Neurologia, molto opportunamente, ne fece oggetto di discussioni nel Congresso di Wiesbaden del 1932 e dell'argomento furono relatori eminenti neurologi quali il LEVY, l'ALTENBURGER, lo STEIN e G. BOURGUIGNON di Parigi che della prassi e della Dottrina Cronassimetrica è il più insigne maestro.

Scopo di questa mia esposizione è quello di trar partito da una discussione così ampia ed esauriente, alla quale presero parte i più autorevoli cultori di questo argomento, per dare al lettore una pallida idea dell'importanza e dello sviluppo che la dottrina dell'*eccitabilità nervosa* ha raggiunto attraverso il *Metodo Cronassimetrico.*

LA CRONASSIA NELLA FISIOLOGIA ANIMALE.

Lo sviluppo sperimentale, in confronto a quello teoretico, di tale dottrina, è rimasto alquanto in dietro. Manca invero, per molti tessuti, la conferma della validità dei coefficienti della curva di WEISS ed HOORWEG. Un tempo prezioso fu speso a dimostrare che ai fini della valutazione dell'eccitabilità di un tessuto, i coefficienti di tensione, non abbiano un valore reale. Le recenti indagini di SAKAMOTO, della Scuola di GILDEMEISTER, che ha operato su fibre nervose isolate dal muscolo, hanno dato a riconoscere infatti una uniformità di curve di tensione che non hanno nulla di veramente caratteristico che possa differenziare un tessuto da un altro. Il concetto adunque sostenuto da LAPICQUE e cioè quello di riconoscere che il valore *Tempo di Eccitabilità*, a preferenza, di quello di tensione, segni l'indice di maggiore rilievo, atto a definire il carattere specifico di eccitabilità, riceveva ulteriore conferma.

Ma l'eccitazione non raggiunge, nei vari tessuti, con eguale rapidità, il suo punto più alto. Essa si propaga da un punto ad un altro con velocità variabile, si sofferma più o meno lungamente e segna, così, un diverso stato di refrattarietà per ogni singolo tessuto.

Tutti questi diversi aspetti del gioco degli stimoli e delle risposte sono fra loro interdipendenti. LAPICQUE, come si disse, che a così fatti problemi ha dato tutta la sua dottrina e la sua indiscussa competenza, ha supposto che fra la durata dell'ascesa della corrente d'azione e la sua velocità di propagazione, da una parte e la Cronassia dall'altra, vi potessero essere rapporti determinati e misurabili numericamente. A suo parere, per raggiungere la corrente d'azione la più alta velocità, impiegherebbe una du-

rata di *Tempo* che equivarrebbe a circa tre Cronassie; ma secondo, più recenti ricerche, questo *Tempo* risulterebbe molto più breve.

L'onda di eccitazione, in ogni modo, percorrerebbe nel *Tempo* corrispondente ad una Cronassia, un tratto di tessuto lungo un centimetro approssimativamente. Secondo i ritrovati di Lapicque e Legendre, che vennero confermati da Gasser ed Erlangen, con esperimenti laboriosi e molto delicati, tutti i summentovati tempi di funzione sono subordinati allo spessore della fibra nervosa, portatrice dell'eccitazione. Quanto più è spessa una fibra nervosa e tanto minore risulta la sua Cronassia e tanto più alta la velocità di trasmissione.

Ma, a spessori di fibra uguali, si è notato poi che la fibra nervosa fornita di midollo, trasmette più rapidamente di quella che ne è priva.

Per opera di Bishop ed Heinbecker è stato inoltre dimostrato che l'eccitabilità cresce con la velocità di trasmissione e così parimenti con lo spessore maggiore della fibra nervosa.

Stretti rapporti sussistono anche fra *velocità di trasmissione, stato di refrattarietà* ed *eccitabilità di una fibra nervosa.*

È stato inoltre riconosciuto che lo spessore di una fibra nervosa, alla periferia degli arti, decresce moltissimo. I muscoli prossimali infatti in confronto dei distali sono innervati da fibre nervose di maggior spessore. I muscoli prossimali dovrebbero perciò possedere una maggiore eccitabilità in confronto dei distali e ciò pare sia stato confermato dalle esperienze di Bourguignon. Ma dappoichè la Cronassia fornisce un indice di eccitabilità per i nervi ed uno per i muscoli, è ovvio che tra l'uno e l'altro debba esservi anche un determinato rapporto.

Studiando la Cronassia nella serie animale, Lapicque è giunto a formulare in Fisiologia Generale, una legge molto importante e cioè quella dell'« *Isocronismo del muscolo e del suo nervo motore* ».

Con tale legge si sanziona che il muscolo ed il suo nervo motore hanno la medesima Cronassia; ma se questo sincronismo dovesse venire a turbarsi, sarebbe indizio di turbata eccitabilità.

Questi postulati furono dedotti dall'esperienze, mercè le quali, si intossicarono i muscoli col Curaro e si sottoposero i Nervi all'azione tossica della Stricnina. Se ne dedusse allora che il Curaro aumenta la Cronassia del muscolo, senza influenzare quella del nervo, viceversa, la *Stricnina* diminuisce quella del nervo, senza avere influenza su quella del muscolo.

Secondo la legge del'« *Isocronismo* » il rapporto fra Cronassia *Nervosa* e *Muscolare* non può sorpassare la proporzione numerica di *uno* a *due*. Se tale rapporto risulta turbato gli organi rispettivi devono considerarsi malati. Invero questa proporzione si altera in caso di intossicazioni sperimentali Ed invero ciò accade allorquando, in via patologica, si raddoppia la Cronassia del muscolo, mediante il Curaro o allorquando si riduce a metà la Cronassia del nervo, mediante la Stricnina Tuttociò indusse a dover riconoscere due sorta di *Ineccitabilità* dei Nervi:

1ª l'Ineccitabilità *reale* che si ha con la morte del cilindrasse, ciò che risulta, dopo qualche giorno, dall'amputazione di un nervo;

2ª l'Ineccitabilità *apparente* dovuta all'eterocronismo o del nervo o del muscolo.

Fondandosi su questi risultati Lapicque e Bourguignon hanno studiato la Cronassia in Fisiologia e Patologia Umana e son riusciti ad arricchire l'*Elettrofisiologia* di nuove e più precise cognizioni.

La Cronassia nella Fisiologia Umana.

Cronassia della Sfera Motrice.

Allorquando G. Bourguignon, nel 1911, iniziò le sue ricerche intorno alla Cronassia, i lavori di L. Lapicque e dei suoi allievi avevano dettate già le prime leggi generali sui nervi e muscoli, isolati dall'organismo, negli animali eterotermi. Si conosceva già la legge dell'isocronismo dei nervi motori e dei muscoli. Erano noti altresì i rapporti dei valori della Cronassia con la vivacità della contrazione muscolare, con la durata di essa e col ritmo del tetano; ma nulla si conosceva dei rapporti, tra i coefficienti di Cronassia, intercorrenti tra i differenti muscoli: dappoichè tali rapporti non potevano essere fissati se non attraverso lo studio dei nervi e dei muscoli *in sito* nell'animale vivente; muscoli e nervi che non avessero cioè perduto le loro relazioni normali con tutto il sistema nervoso periferico e centrale.

Bourguignon con l'introdurre, per primo, lo studio della Cronassia in Medicina, ha

dedotto una serie di leggi fisiologiche che rivelano le relazioni più riposte delle diverse parti del sistema nervoso tra loro.

Col riportare i risultati fisiologici, desunti dalle di lui esperienze, io mi provo di dare uno sguardo sintetico al cammino che l'Autore ha fatto percorrere alla dottrina fisiologica dell'eccitazione neuro-muscolare nell'uomo. Non mi è consentito dai limiti che il lavoro m'impone, di dare ad essi un più ampio sviluppo illustrativo.

Le leggi fisiologiche del Bourguignon adunque fissano i seguenti punti fondamentali:

1º Tutti i muscoli o fasci muscolari sinergici sono isocroni, hanno cioè eguale Cronassia.

2º I muscoli della regione anteriore del corpo, gli agonistici, hanno una sola Cronassia.

3º I muscoli delle regioni posteriori o flessorie, hanno Cronassie diverse: quelli dei segmenti distali degli arti hanno due diverse Cronassie; quelli dei segmenti prossimali ne hanno tre. Una di queste, la più elevata, che può essere doppia o tripla di quella dei muscoli agonistici, è la « *Cronassia Fondamentale* » dei gruppi muscolari. Le due altre Cronassie sono dette « *Cronassie d'Associazione* ». La più piccola Cronassia eguale a quella dei muscoli agonistici, assicura la sinergia dei muscoli anteriori e posteriori di un medesimo segmento. La Cronassia maggiore che non s'incontra se non nei segmenti prossimali degli arti, assicura la sinergia dei segmenti prossimali e distali degli arti medesimi.

4º Fra i valori della Cronassia dei muscoli delle regioni anteriori e di quelli delle regioni posteriori, vi è il rapporto di 1 a 2 o 1 a 3.

Questi rapporti di valori fra le regioni anteriori e le posteriori e quelli fra le Cronassie dei muscoli prossimali e distali trovano la loro spiegazione nella « *Legge della Reflettività Cutanea-Muscolare* ».

Tale isocronismo sensitivo-motore, infatti, è l'elemento base dell'equilibrio dell'arco riflesso e rende conto della legge di localizzazione dei riflessi di Pflüger. Per una eccitazione sensitiva di debole intensità si ottiene la risposta riflessa del muscolo isocrono con il nervo sensitivo eccitato. Ma si sa inoltre che se l'eccitazione è forte; il riflesso si estende e si generalizza ad altre organizzazioni muscolari, secondo sancisce « *la Legge della Generalizzazione dei Riflessi di Pflüger* ». Allora entrano in gioco, cioè, gli apparati muscolari a Cronassie *fondamentali* ed *associative* che dominano un sinergismo muscolare a raggio di azione molto più ampio.

La Cronassia in Patologia Umana.

Le Sindromi Cronassiche degli Apparati Motori.

Si conoscono già, da tempo, le trasformazioni strutturali alle quali va incontro il muscolo striato, allorquando viene sottratto all'influenza del suo nervo.

Secondo Bourguignon esse non sono che casi particolari d'una legge più generale che predomina « *La legge generale di ripercussione* » la quale sanziona: « *Il muscolo striato essere un organo di estrema sensibilità, che non può conservare la sua struttura, il suo trofismo, la sua Cronassia normale, se non quando tutti i Neuroni, ai quali esso è sottomesso, funzionino normalmente* ».

Ma dappoichè ogni singolo muscolo non è ugualmente sottomesso a tutto il sistema, ne deriva che le alterazioni del sistema agiscano sulla Cronassia in maniera che essa varia, per ogni unità muscolare. Si costituiscono allora delle vere e proprie « *Sindromi Cronassiche* » differenti le une dalle altre, a seconda dei gruppi muscolari o dei centri nervosi lesi.

Lo studio della patologia nervosa, attraverso il vaglio della Cronassia, ha rivelato una vera e propria gerarchia nella subordinazione dei muscoli ai vari centri encefalici o midollari.

Tale studio ha dato modo al Bourguignon, di formulare delle leggi fisiologiche e di differenziare in Clinica « *Sindromi Cronassiche* » di grande valore diagnostico.

A tali sindromi non si deve però attribuire un significato anatomico, ma bensì un significato fisiologico.

La variazione cronassica permette cioè di riconoscere il neurone il di cui funzionamento è turbato, ma ciò non equivale a riconoscere che desso sia, anatomicamente, leso.

Tali variazioni cronassiche, in una parola, sono indizi di un turbamento funzionale fisico-chimico che domina l'elemento anatomico; anche quando questo non risulti istologicamente compromesso.

L'Autore finora è riuscito a definire sette gruppi di sindromi cronassiche.

1°) *Le Sindromi cronassiche periferiche*

Tali sindromi sono note, da molto tempo, in esse le alterazioni qualitative delle contrazioni muscolari sono palesi, non è quindi necessario ricorrere alle ricerche della Cronassia per riconoscerne la natura.

Vi sono due sindromi periferiche a secondo che la lesione risieda nel *muscolo* o nel *nervo motore*.

a) *Malattie muscolari primitive.*

In questo gruppo che comprende la *Malattia di Thomsen*, la *Myopatia primitiva progressiva* e la *Myopatia Myotonica;* forme varie di una medesima malattia, contradistinte da contrazioni Myotoniche e da valori di Cronassia i più alti che si incontrino in patologia. Si arriva, in simili casi, a cifre che si aggirano intorno a 40 σ ed anche a 80 σ.

b) *Processi di degenerazione dei nervi periferici.*

Allorquando la lesione ha sede nel neurone motorio periferico, il muscolo è più torpido nel movimento e la sua Cronassia raggiunge i massimi di 30 σ a 40 σ.

Tale sindrome sta ad avvalorare la « *Legge di ripercussione morbosa* » della quale si è detto avanti. Per quanto il nervo motore sia strettamente legato al muscolo che gli dipende, la lesione dell'uno non può confondersi con quella dell'altro, sul terreno dell'eccitabilità neuro-muscolare; ond'è che la lesione primitiva diretta del muscolo, ai riflessi dei valori cronassimetrici, si rileva più grave che non quella del muscolo che si ammali, secondariamente, alla lesione del nervo che lo anima.

2°) *Sindromi cronassiche riflesse* (Ripercussione sul muscolo delle lesioni sensitive periferiche).

La legge di « *Ripercussione Morbosa* », offrì all'Autore il punto di partenza per isolare e differenziare questo gruppo sintomatico.

Tutte le volte che un neurone sensitivo periferico è leso, la Cronassia del muscolo isocrono si modifica.

Ciò premesso la sindrome cronassica riflessa è costituita da un aumento moderato (2 a 5 o a 6 volte la normale) o da una diminuzione (metà della normale) della Cronassia del muscolo con conseguente eterocronismo tra nervo e muscolo. Il nervo extra-muscolare però conserva la sua Cronassia normale, allorquando quella del muscolo non superi 3 volte la normale. Ma se si va oltre tale valore, allora la Cronassia del nervo scende ad un valore numerico che risulta sempre due o tre volte più basso di quello raggiunto dal muscolo. Tale disarmonia cronassimetrica deriverebbe adunque da un'azione riflessa provocata da una lesione del neurone sensitivo. Meditando sul meccanismo cronassimetrico del primo e secondo gruppo, l'Autore è portato a riconoscere che il neurone motorio periferico possa essere considerato un neurone bicefalo rispetto al suo trofismo. Esso possederebbe cioè un doppio centro trofico: il più importante avrebbe sede nelle cellule nervose motrici delle corna anteriori del midollo e l'altro, secondario, nei nuclei propri delle fibre muscolari che agirebbero, alla lor volta, con la loro azione trofica, sulle terminazioni nervose infra-muscolari.

3°) *Sindrome cronassica piramidale pura.*

La Sindrome cronassica piramidale è caratterizzata dall'aumento del rapporto numerico di Cronassia tra i muscoli flessori e gli estensori negli arti superiori. Tale variazione si realizza o con la variazione simultanea nel senso di aumento o di diminuzione nella Cronassia dei due gruppi muscolari, o in una vera inversione in quanto la Cronassia degli estensori supererebbe quella dei flessori; oppure in un aumento della Cronassia dei soli estensori; o in una diminuzione di Cronassia dei soli flessori.

Agli arti inferiori poi si noterebbe l'inversione dei valori fra quelli cioè della Cronassia dei muscoli anteriori e quelli dei muscoli posteriori. La Cronassia dei muscoli posteriori si ridurrebbe a metà; quella dei muscoli anteriori, a sua volta, si raddoppierebbe.

Nelle lesioni piramidali si aggiungerebbe inoltre la nota caratteristica che illustra il meccanismo del segno di Babinski e cioè che, pur rimanendo normale la Cronassia sensitiva dell'arto, si metterebbe in essere un isocronismo anormale tra gli estensori delle dita del piede e i nervi sensitivi plantari.

4°) *Sindrome cronassica Talamica.*

Allorquando la lesione piramidale non è pura, ma è associata ad una lesione sensitiva, come nelle sindromi talamiche, la sindrome cronassica si completa. Alla variazione della Cronassia motrice si aggiunge una variazione anche della Cronassia sensitiva plantare. Il segno di Babinski è definito, è vero, dall'isocronismo anormale dei nervi sensitivi plantari e da quello degli estensori delle dita; ma questo speciale isocronismo, si rea-

lizza per una variazione simultanea della Cronassia sensitiva e della Cronassia motrice nelle lesioni talamiche. In esse il meccanismo del riflesso è sensitivo-motorio; nella lesione piramidale pura è meccanismo esclusivamente motorio. Infatti nelle sindromi talamiche la Cronassia sensitiva può salire da 1 σ a 7 σ e gli estensori possono raggiungere, anch'essi, una Cronassia uguale; là dove la Cronassia dei flessori si riduce della metà così come nelle lesioni piramidali pure.

Il segno di BABINSKI che si trova positivo nel periodo della atassia motoria dei poppanti e nelle lesioni delle vie piramidali degli adulti risulterebbe, in definitiva, un meccanismo di inversione Cronassica sensitivo-motorio che si metterebbe in essere, nelle deficienze anatomiche evolutive od involutive delle vie piramidali.

5°) *Sindromi cronassiche extra-piramidali.*

Nel gruppo delle lesioni extra-piramidali, che s'incontrano nella serie dei parkinsonismi della *Encefalite Epidemica*, nel *Morbo di Parkinson*, nella *Malattia di Wilson*, occorre tener scisse le forme che sono accompagnate da movimenti involontari, da quelle, nelle quali, domina la rigidità muscolare.

Nel primo gruppo di sindromi la Cronassia si rivela normale.

Nell'altro gruppo, viceversa, s'incontra una sindrome cronassica caratterizzata da una riduzione del rapporto di 1 a 2 o 1 a 3. Vi è, in una parola, tendenza ad una eguaglianza di valori, tanto agli arti superiori che a quelli inferiori, fra i muscoli agonistici ed i flessori.

6°) *Sindromi piramidali e riflesse cronassiche degenerative.*

In detti casi patologici, dovuti a ripercussione morbosa riflessa periferica o centrale, i muscoli presentano una variazione moderata della Cronassia che non supera due o tre volte la normale. Frattanto vi sono casi nei quali, per le ripercussioni morbose riflesse, secondarie, cioè, a lesioni dei nervi sensitivi o misti, e per le ripercussioni sui centri di alcune Emiplegie, i valori di Cronassia possono toccare cifre molto elevate.

In tali evenienze le contrazioni muscolari si rendono torpidissime e la Cronassia può raggiungere valori che toccano cifre di circa 40 o 50 volte superiori alle normali.

Tale sindrome cronassica è sindrome di degenerazione vera e propria. Eccezionalmente s'incontra essa nelle lesioni centrali, ma è costante nella *Sclerosi Laterale Amiotrofica* che è caratterizzata dall'associazione delle lesioni delle vie piramidali con quelle poliomielitiche. Per BOURGUIGNON, questa forma morbosa così misteriosa, vista al riflesso del meccanismo e delle reazioni cronassimetriche, potrebbe essere considerata come una affezione primitiva del neurone motorio centrale che darebbe luogo, *per ripercussione morbosa,* alla degenerazione del neurone-motorio periferico.

Secondo l'Autore tali fatti stanno a provare che, con ogni verosimiglianza, l'azione dei centri colpiti morbosamente, sotto l'influenza di particolari circostanze, ancora mal note, possa provocare una vera degenerazione del neurone-periferico che con essi è in più diretto rapporto.

Ond'è che i fenomeni di *ripercussione morbosa* svelerebbero, eventualmente, attraverso il saggio cronassimetrico, l'inizio di processi degenerativi ancora latenti dal punto di vista clinico.

7°) *Sindromi cronassiche midollari.*

Nelle malattie del midollo, l'Autore distingue le malattie a *carattere sistemico da quelle non sistemiche.* Ma tale attributo, ben'inteso, non deve essere interpetrato in senso anatomico; bensì deve riferirsi alle sindromi cronassiche più o meno costanti ed uniformi legate a questa od a quella neuropatia midollare.

a) *Malattie midollari sistemiche.*

In queste o si ha da fare con una sindrome cronassica elementare o con un'associazione di due o più di esse.

Nella *poliomielite* si ha da fare con una sindrome cronassica degenerativa disseminata a carattere parziale o parcellare.

Nella *Sclerosi Laterale Amiotrofica,* la Cronassia è ora della specie degenerativa, ora della specie piramidale pura. Si osservano in detta malattia, valori bassi di Cronassia nei muscoli non atrofici con estrema frequenza; così che una tale constatazione è indice sicuro di orientamento diagnostico.

Nell'*Atrofia* CHARCOT-MARIE, la sindrome cronassica è costituita dall'associazione della sindrome Cronassica del neurone motorio periferico con delle lievi variazioni di Cronassie sensitive, manifestazioni queste di lesioni dei *cordoni posteriori* anche quando esse, clinicamente, sieno ancora mute.

La *Sclerosi a Placche* viene ad essere caratterizzata dall'associazione d'una sindrome

cronassica piramidale pura alla coscia e alla gamba con un'altra sindrome cronassica consistente nella diminuzione esclusiva della Cronassia dei *Pronatori* e del *Gran Pettorale* agli arti superiori. La rottura dell'equilibrio fra la Cronassia del *Pronatore Rotondo* e del *Corto Supinatore* illustrerebbe l'adiadococinesi; la rottura dei rapporti di Cronassia del *Gran Pettorale* e dei *Muscoli Posteriori della Spalla*, a sua volta, illustrerebbe il tremore intenzionale nel suo particolare meccanismo.

La *Malattia di Friedreich* ha una sindrome cronassica più complessa. Si incontra una sindrome cronassica piramidale agli arti inferiori, una sindrome cronassica, negli arti superiori uguale a quella della *Sclerosi a Placche*, ma modificata per l'associazione di lesioni sensitive. La malattia di FRIEDREICH poi è contradistinta dall'aumento della Cronassia del muscolo *Corto Supinatore* in luogo della diminuzione di quella del muscolo *Pronatore Rotondo*, che si trova nella *Sclerosi a Placche*.

L'adiadococinesi, nelle due malattie, potrebbe essere il riflesso della rottura di equilibrio della Cronassia dei *Pronatori* e del *Corto Supinatore*, ma il meccanismo di questa rottura è differente da quello della *Sclerosi a Placche* ed è caratteristico della *Malattia di Friedreich*. In questa neuropatia si notano variazioni di Cronassie da un giorno all'altro, dovute a turbe vasomotorie.

b) *Lesioni non sistemiche - Sindrome di Brown-Séquard cronassica.*

In tali sindromi si incontrano sempre modificazioni della Cronassia sensitiva da un lato e della Cronassia motrice dall'altro lato. Allorquando si incontrano modificazioni della Cronassia sensitiva e motrice dei due lati esse sono invertite, si ha cioè una doppia Sindrome cronassica di Brown-Séquard crociata. Allorquando poi le variazioni della Cronassia sensitiva si accompagnano a disturbi clinici della sensibilità, la Brown-Séquard cronassica si sovrappone ad una Sindrome di Brown-Séquard clinica. In genere si incontrano più *Sindromi di Brown-Séquard* unicamente cronassiche che cronassiche e cliniche.

Non furono notate giammai *Sindromi di Brown-Séquard* unicamente cliniche. Secondo BOURGUIGNON la sindrome clinica non sarebbe che il caso estremo di una legge generale che governa le lesioni midollari. Egli nelle *Emiplegie Spinali*, senza disturbi clinici della sensibilità trovò ordinariamente la *Sindrome cronassica di Brown-Séquard*.

In Clinica si incontrano, adunque, le tre modalità seguenti:

1º) Brown-Séquard Cronassiche con Brown-Séquard Cliniche. I disturbi motorii e sensitivi si sovrappongono alle modificazioni di Cronassie motorie e sensitive.

2º) Brown-Séquard Cronassiche con disturbi clinici puramente motorii. Dal lato dei disturbi motorii si incontrano modificazioni di Cronassia motrice, ma dal lato opposto si hanno modificazioni della Cronassia sensitiva senza disturbi clinici della sensibilità.

3º) Brown-Séquard Cronassica con disturbi clinici, esclusivamente sensitivi (dolori e disturbi clinici della sensibilità obbiettiva). Dal lato dei disturbi della sensibilità subiettiva ed obiettiva si riscontrano modificazioni nella Cronassia sensitiva; ma dal lato opposto si riscontrano anche modificazioni della Cronassia motrice.

L'Autore è in grado di affermare, in base alle sue esperienze, che « *tutte le lesioni midollari non sistematizzate* (compressioni midollari, emorragie midollari, ecc.) *presentano la Sindrome cronassica di Brown-Séquard semplice o doppia* ».

Le alterazioni sensitive e motorie crociate spiegano i segni di BABINSKI diretti e crociati, che frequentemente si incontrano nelle lesioni midollari.

In tali contingenze, il *Segno di Babinski*, è dovuto tanto ad un meccanismo motorio puro, quanto ad un meccanismo sensitivo-motorio ed anche ad un meccanismo sensitivo puro. In quest'ultima evenienza, l'isocronismo sensitivo motorio dei nervi sensitivi plantari e degli estensori delle dita si realizzerebbe in seguito alla riduzione a metà della Cronassia sensitiva che diventerebbe così eguale a quella degli estensori delle dita, la quale resterebbe normale.

In tali lesioni midollari, la misura della Cronassia mette in luce l'esistenza di *Riflessi Plantari in Flessione Patologica delle Dita.* Tale fenomeno ha luogo allorquando la Cronassia dei flessori delle dita e quella dei nervi sensitivi plantari variano egualmente e nel medesimo senso. I valori della Cronassia sono anormali, ma le isocronie sono quelle dello stato normale. Il riflesso cioè clinicamente è normale, ma non lo è, dal punto di vista cronassico.

La frequenza con la quale vengono interessati i sistemi sensitivi, nella gran parte delle lesioni midollari, imprime alle variazioni cronassiche un valore particolare che è dato dalla variabilità dei valori assoluti di Cronassia da un giorno all'altro, in rapporto

con disturbi vasomotori. Le Cronassie sono più elevate ad arto freddo e più basse se l'arto è caldo.

Complessità di Fenomeni Clinici; Variabilità dei Valori della Cronassia da un giorno all'altro; Sindrome di Brown-Séquard Cronassica, tutto ciò caratterizza le lesioni midollari da compressione.

La Cronassia della Sfera Sensitiva.

La Fisiologia della Eccitazione Elettrica, ha raggiunto uno sviluppo maggiore nella sfera della motilità, che non nella *Sfera Sensitiva.*

Le ragioni che hanno ritardato il cammino di essa devono riconoscersi nelle mutevoli e variabili proprietà fisiche della pelle, tanto che si dubitò sovente se, attraverso lo stimolo elettrico, si fosse riusciti a vagliare piuttosto le proprietà fisiche di essa, che non quelle fisiologiche. L'eccitazione elettrica poi è, per sè stessa, uno stimolo insolito e per alcune regioni ipersensibili, inadeguato; ond'è che essa non rispecchia mai uno stimolo fisiologico vero e proprio. Si rimase inoltre, per lungo tempo, perplessi nel decidere, quale dovesse propriamente essere, la sede di attacco dell'eccitazione se l'epitelio sensoriale o la fibra nervosa e se, nel primo caso, dovesse riconoscersi l'eccitazione come avente azione diretta sull'epitelio sensoriale o non piuttosto una indiretta che si suscitasse attraverso cioè una eventuale scomposizione chimica dei tessuti.

Altro motivo di perplessità e di prudenza nell'avanzare fu dato dal fatto che non affioravano analogie fra gli attributi dell'eccitazione motrice e quelli dell'eccitazione sensitiva. Una eccitazione esercitantesi alla periferia di un sistema sensitivo, richiama tutto il sistema; laddove l'eccitazione della sfera motrice percorre solo la sezione distale del sistema e perciò si dubitò molto che l'eccitazione elettrica potesse avere eguale valore per l'uno e l'altro campo di ricerche.

Anche quando fu riconosciuta l'importanza ed il valore del fattore « *Tempo* » nelle eccitazioni elettriche, per i motivi suddetti, occorsero ancora vent'anni prima che l'applicazione metodica di scariche di condensatori, mercè l'opera di Kramer e Mann, avesse gettate le basi alla fisiologia delle eccitazioni per l'indagine cronassimetrica della sensibilità.

Nozioni Fisiologiche.

Per tutte le sensazioni, sottoposte già ad esame, vale la legge di Hoorweg e quella di Weiss così come per l'eccitazione delle sfere motrici.

Fra i vari apparati sensoriali sono stati finora sottoposti all'indagine cronassimetrica: la *Sensibilità Cutanea* (pressione, dolore, temperatura); i *Sistemi Ottico* e *Vestibolare.*

Per quanto si riferisce alla prima si sono dirette le indagini cronassimetriche sotto due punti di vista; o stimolando la radice del nervo o la zona di distensione di esso negli apparati di recezione.

Circa la risposta soggettiva alla eccitazione, vale come tale, per quella portata all'origine del nervo, la speciale sensazione irradiantesi nella zona di sua distribuzione; per quella portata sull'apparato di recezione, la sensazione che sorge nella zona interposta fra i due Elettrodi.

Von Weizsacker e Stein, potettero dimostrare che, fra la sensazione di *pressione* e di *dolore*, vige una notevole differenza di valori cronassimetrici. Per suscitare una sensazione di *dolore* si richiede un valore cronassimetrico cinque volte superiore a quello occorrente per destare una sensazione di *pressione.*

Bourguignon ha, per la sensazione di *urto*, di *solletico* e di *calore*, ottenuto valori cronassimetrici variabili l'uno dall'altro.

Schriever ha ricavato, dalle sue misurazioni che, per la sensazione di *freddo*, occorre un valore cronassimetrico superiore a quello occorrente per la sensazione *dolorifica.* Ha potuto inoltre stabilire che, nei denti, si ritrova una Cronassia *dolorifica* notevolmente più bassa di quella di *pressione.* Esisterebbe inoltre una certa graduatoria cronassimetrica, mercè la quale, si viene a notare che la sensazione di *vertigine* ha un valore medio cronassimetrico di 3.60 σ ; quella del *gusto* un valore di 2.54 σ . quello della *luce* 2.34 σ ; quello della sensazione di *freddo* misura 1.74 σ ; quello della *dolorifica profonda* 0.82 σ ; quello della *dolorifica superficiale* 0.49 ; quello della sensazione di *pressione* 0.21 σ ; e quello della *dolorabilità dentaria* 0.06 σ .

Deve tenersi presente che, nel senso fisiologico, l'eccitazione portata sugli apparati ricettori non è da eguagliarsi a quella portata sulla origine dei nervi; ditalchè a seconda

delle circostanze giova servirsi dei due metodi l'uno accanto all'altro. Nonostante però le due possibilità di metodo, i valori medi normali dei singoli Autori concordano; onde sussistono, nel campo fisiologico, i necessari presupposti per le pregiudiziali patologiche.

FOESTER, ALTENBURGER, KROLL, portando l'eccitazione sull'apparato sensoriale cutaneo ottennero una media di 0.20 σ ; SCHRIEVER di 0.21 σ ; WALTHARD di 0.18 σ . Con l'eccitazione portata direttamente sul nervo, STEIN e WALTHARD, ottennero una media di 0.25 σ .

Per quanto si riferisce alla condotta della Cronassia, nelle diverse regioni del corpo, secondo BOURGUIGNON le sensazioni di *urto*, di *solletico* e *calore* delle regioni estensorie segnano valori doppi delle regioni flessorie. Ond'è che questo Autore tenterebbe a riconoscere un tal quale isocronismo senso-motore, ma su questo principio non esiste accordo. Ad ogni modo si può accettare un valore medio di 0.25 σ ; per la *Cronassia Cutanea* in generale ed il rapporto di 1 : 2 tra la Cronassia delle regioni flessorie e quella delle regioni estensorie.

Secondo ALTENBURGER se si sonda la *Cronassia Sensitiva* non con stimoli unici, ma con una serie di stimoli, mediante l'impiego di scariche di condensatori di tensione, capacità e frequenza cangianti, si nota che col crescere della frequenza di stimolo la Cronassia precipita nei suoi valori.

Per quanto si riferisce alla *Sfera Ottica*, come norma per la misura della *soglia di eccitabilità*, serve l'apparizione di luce che in conseguenza dell'eccitazione, vien fuori dall'occhio in esame. La reazione dell'apparato ottico ordinariamente è pigra, la Cronassia, perciò ha valori più alti in confronto di quelli della pelle. I valori medi di 1.10 e 2.7 σ , proposti dal BOURGUIGNON, sono stati generalmente accettati.

Per l'*Apparato Vestibolare* si è costretti, per giudicare dell'effetto della eccitazione, di avvalersi degli effetti di riflessione che lo stimolo elettrico, portato sull'Acustico, esercita nel campo delle rimanenti sfere del corpo.

BOURGUIGNON si servì come criterio di valutazione dei *movimenti di difesa, della vertigine, del nistagmo*, ecc. che si suscitano in seguito ad eccitazioni elettriche del *Trago* o del *Canale Uditivo* ed ebbe una media di valori di 14 a 22 σ . Per soggetti emozionabili ebbe 14 a 18 σ ; per i non emozionabili i valori di 18 a 22 σ .

La *eccitazione calorifica* e *rotatoria* associata alla *elettrica* porta ad un ulteriore abbassamento della Cronassia.

Le eccitazioni portate sulle vie afferenti provocano riflessi non solo *sulla muscolatura striata*, ma anche su *quella liscia*.

I riflessi più importanti capaci alla lor volta di modificare la eccitabilità sensitiva cutanea sono i secondi, quelli cioè della *sfera vago-simpatica*, che portano variazioni sullo stato della pelle, dei vasi, perfino della pupilla; variazioni che GILDEMEISTER comprende nel concetto generico della « *Reflettività Autonoma* ». Allorquando questa reflettività autonoma è paralizzata si alzano sensibilmente i valori della Cronassia cutanea; allorquando è irritata si abbassano.

L'ALTENBURGER ha potuto ciò confermare non solo nei casi in cui era leso o irritato il *Simpatico Periferico*, ma anche quando la lesione del *Simpatico* era gangliare.

Da questi dati cronassimetrici ne consegue che a tenere in equilibrio la funzione sensitiva periferica del corpo partecipano tanto *il sistema nervoso cerebro-spinale* quanto quello *vegetativo*.

L'influenza del Simpatico *modifica il modo di reazione del sistema cerebro-spinale e viceversa. Gli influssi umorali di natura increlorica o jonica, aventi affinità con i sistemi vegetativi, sono egualmente capaci di variare il meccanismo di reazione del sistema cerebro-spinale e a tali effetti possono condurre le influenze psichiche di natura suggestiva di pertinenza cerebrale.*

Conformemente al tenore di questi cotali elementi che entrano in azione si riesce a prolungare, a raccorciare o ad invertire i valori della Cronassia; ond'è che deve ritenersi trattarsi, in simili contingenze, di una variazione vera e propria della reattività fisiologica dell'organismo. A turbare questa reattività fisiologica il Simpatico ha azione prevalente ma non esclusiva; dappoichè negli organismi viventi i vari sistemi degli organi nervosi non sono sistemi rigidi, nè sono unità autonome. Ognuno di essi vanta una tal quale plasticità di adattamento a compensi funzionali ad interferenze, mercè le quali rispondono incessantemente alle mutevoli contingenze della materia vivente. Tali interferenze e tali proprietà plastiche affiorano maggiormente nei rapporti funzionali reciproci degli apparati sensoriali. Sottraendo ad esempio il *Senso Ottico* ALTENBURGER e TRABITZSCH constatarono una diminuzione di valori della Cronassia

Motoria e Sensitiva, il che spiega le sorprendenti attività e le nuove possibilità intellettuali che susseguono alla cecità. ALTENBURGER eccitando il *Nervo Vestibolare*, potè constatare una riduzione di valori di Cronassia nei muscoli delle regioni estensorie del corpo, e un aumento in quelli delle regioni flessorie. Riuscì a riprodurre così, nel campo cronassimetrico, le sindromi cliniche di *Ipereccitabilità Labirintiche* a carattere otolitico-utricolare.

In tanta complessità di rapporti il sistema vegetativo spiega delle proprietà plastiche che sopravanzano di gran lunga quelle cerebro-spinali.

Con tali postulati si entra a pie' pari nel campo della Clinica.

La serie non breve di metodi fisio-terapici-elettrici la cui larghezza di impiego potrebbe oggi, da qualche saccente, essere tacciata di empirismo, trova la sua ragione di essere nei fenomeni di cui si parla, nei quali l'*influenza del sistema vegetativo* ha un'importanza che supera di molto quella proveniente dalla *suggestione psichica.*

Fanno parte di questo capitolo: l'indagine di ACHELIS sull'azione dei raggi ultra-violetti sul trofismo dei tessuti; l'efficacia vegetativa e terapeutica dei bagni di acido carbonico e di quelli termali; l'influenza tonica e trofica che si ottiene nei tessuti coll'attraversamento di correnti costanti anodiche e catodiche, ecc.

Nozioni di Patologia.

Quel tanto che si conosce intorno alle variazioni dei valori cronassimetrici nelle lesioni patologiche del sistema sensitivo, lo si deve alle ricerche di STEIN, di KROLL e di ALTENBURGER.

L'indagine cronassimetrica delle lesioni periferiche di *origine traumatica, tossica o di altra natura*, può decorrere, secondo STEIN e le sue esperienze, del tutto negativa. Con soglie meccanicamente innalzate e con disordini dell'equilibrio sono state notate *Reobasi* e *Cronassie* normali.

Le ricerche di ALTENBURGER, alla loro volta, provano che tali referti negativi non sono frequenti, ma che, nel gran numero dei casi, si notano variazioni. La *Reobase*, in genere, si innalza allorquando si porta un'irritazione all'origine del nervo, o nei centri sensoriali con ricettori a superficie piatta. Con ricettori puntiformi si innalza più raramente.

Per quel che si riferisce al comportarsi della Cronassia tanto in eccitazioni all'origine dei nervi, quanto in quelle di ricettori piatti o puntiformi, si notano prolungamenti di tempo che vanno molto al di là della norma.

In una lesione traumatica dell'*Ulnare Sinistro* portando lo stimolo all'origine del nervo il valore cronassimetrico fu di 0,80 σ a destra, di 0,24 σ a sinistra. Con ricettori piatti di 1 cmq. a sinistra sulla cute si ottenne 0,20 σ, a destra 0,28 σ; con ricettori puntiformi per la *sensibilità dolorifica*, a sinistra 2,00 σ, e a destra 0,84 σ.

In una lesione traumatica del *Nervo Mediano* di sinistra si ebbero i seguenti risultati. Con ricettori di 1 cmq. a sinistra per la sensazione *tattile* 0,32 σ; a destra 0,32 σ, per il senso di *pressione* a sinistra 0,6 σ; a destra 0,8 σ, per la sensazione *dolorifica* a sinistra 0,12 σ, a destra 3,60 σ.

Tali risultati non concordano con i precedenti, ond'è che ancora bisogna andar cauti per le deduzioni ed eventualmente trarle dai risultati ottenuti con i confronti fra i tre differenti metodi di stimolo.

Nelle alterazioni nevritiche da *intossicazione da piombo*, il KROLL ottenne un prolungamento della Cronassia Sensitiva molto prima che fossero apparse variazioni nella Cronassia Motoria. Questo precedere di variazioni nella Cronassia Sensitiva, secondo il LEWY, potrebbe costituire un criterio clinico di diagnosi precocissima.

Un gruppo a parte è dato da quei casi di lesioni periferiche, per lo più traumatiche, nei quali, per sezioni complete od incomplete dei nervi, si hanno, clinicamente, sindromi di dissociazioni sensitive. In tali casi, costantemente, è stato dato di controllare un prolungamento della Cronassia. Prolungamenti di Cronassie si trovano non soltanto nella zona di pertinenza del nervo colpito, ma anche nelle aree di cute confinanti e di innervazione diversa. Nel caso di una paralisi del *Trigemino*, il prolungamento di Cronassia si notò anche nell'area innervata dal *N. Auricularis Magnus.*

Passando ora ai risultati cronassimetrici per lesioni delle *Radici Spinali*, nel caso di sezione di una sola radice posteriore, pur non essendo dimostrabili disturbi di sensibilità obbiettivi, nella zona di pelle che le appartiene, si constata un prolungamento di Cronassia, variazione che non si stabilizza, ma che, dopo un breve periodo di tempo, scompare.

In caso di iperpatie che colpiscono organi interni le zone di HEAD, che ad essi corrispondono sulla cute, secondo WEISS, presentano un prolungamento della Cronassia.

Si sono inoltre studiati gli effetti di ripercussione sui valori cronassimetrici in conseguenza di lesioni dei *Cordoni Posteriori* e questi si sono messi a raffronto con quelli derivanti da lesioni dei *Cordoni Anteriori* del Midollo.

STEIN fece osservazioni sulla malattia del FRIEDREICH e KROLL diresse le sue indagini sulle sezioni sperimentali del *Cordone Posteriore* eseguite dal FÖERSTER.

In ambedue le evenienze fu constatato un prolungamento di Cronassia delle Sfere Sensitive, in confronto della norma, il che fa pensare che nelle lesioni di questi sistemi anatomici non possa parlarsi di integrità assoluta della *sfera dolorifica*.

Nelle malattie o resezioni dei *Cordoni Anteriori* il *Sistema Spino-Talamico* richiama la nostra attenzione.

Interrompendo unilateralmente il cordone anteriore i punti dolorifici, nella metà contro-laterale mancano, dapprima, quasi del tutto. Dopo qualche tempo essi riappaiono, ma con Cronassia prolungata. È da notare poi che questo prolungamento di Cronassia nei punti di dolore, e di sensibilità profonda, non interessa soltanto la parte contro-laterale, ma anche quella omolaterale.

Anche le sezioni bilaterali del cordone anteriore danno luogo ad alterazioni della sensibilità dolorifica e prolungamenti di valori cronassimetrici; ma anche in queste contingenze, dopo un breve periodo di tempo, la sensazione e la Cronassia si equilibrano.

Un aumento di valori cronassimetrici sono anche constatabili in conseguenza di eccitazioni portate sui ricettori o all'origine dei nervi vuoi nelle lesioni dei *Cordoni Anteriori* che *Posteriori*. Una differenziazione cronassimetrica atta a differenziare le lesioni dei *Cordoni Anteriori* da quelle dei *Posteriori* adunque non sussiste.

I risultati ottenuti, dalle lesioni dei *Sistemi Spino-Talamici*, provano anzitutto che l'incrocio di tali vie non è totale, il *che rende comprensibile il cattivo esito terapeutico della Cordotomia Unilaterale, e provano altresì che, con la lesione di un tal sistema anatomico, ne resta interessata la sensibilità dolorifica e quella profonda.*

Passando alle malattie spinali a carattere più diffuso ci imbattiamo nella *Tabe*, la quale, in stadii incipienti di malattia, con referto clinico negativo, può dare ad osservare ora prolungamenti, ora accorciamenti di Cronassia. D'altra parte possono anche mancare le variazioni di Cronassia, malgrado i disturbi della sensibilità siano clinicamente manifesti; ovvero essi possono essere controllabili mediante uno solo dei varî metodi di eccitazione.

Mancano sinora osservazioni sulle lesioni del *Talamo* e del *Tronco Cerebrale*.

Le osservazioni di KROLL, nei disturbi di sensibilità corticale, riflettono i casi di lesioni traumatiche del *Lobo Parietale*. In tali casi la Cronassia della *sensibilità profonda* e della *dolorifica* si rivelò prolungata. L'ALTENBURGER, anch'egli, in un caso classico nel quale si notavano deficienze del senso spaziale, di quello di posizione e l'astereognosia, osservò notevoli variazioni di Cronassie fra l'eccitazione portata sui nervi e sui ricettori, ma il carattere comune fu il prolungamento della Cronassia.

Si studiarono altresì le *Anestesie Cutanee* da *Isterismo*, ma i risultati che si ottennero non furono concordi, per la subbiettività del metodo di ricerca. In genere i valori cronassimetrici delle anestesie a calzetta non differiscono da quelli del lato normale contro-laterale. Le possibilità diagnostiche, in questo campo, sono molto limitate, ma possono essere rilevanti, allorquando si tratti di associazioni morbose fra una affezione nervosa funzionale cioè ed una organica. Ad ALTENBURGER riuscì diagnosticare la natura organica di una anestesia da lesione del « *Peroneo Superficiale* » associata ad anestesia a calzetta, dal fatto che la Cronassia della cute del piede malato si era prolungata fino a 1,79 σ ; di fronte ad una Cronassia normale, del lato opposto, che aveva dato 0,26 σ. Nel segmento superiore della gamba dove l'anestesia era funzionale si ebbero valori pari fra i due lati e cioè 1,32 σ ; a destra ed a sinistra.

Si deve chiudere questo capitolo, spendendo poche parole sulla condotta cronassimetrica del *Sistema Ottico* e *Vestibolare* nel quadro della patologia.

BOURGUIGNON, in un caso di ambliopia alcoolica e nicotinica, trovò Cronassia normale; in una neurite retro-bulbare un aumento di valori cronassimetrici.

ALTENBURGER e HOFFHEINZ osservarono numerosi casi di atrofie della papilla in tabetici, di papilla da stasi; di atrofie secondarie a lesioni retro-bulbari e notarono notevole prolungamento di Cronassie. Nella pluralità dei casi i valori di Cronassia erano normali, anche in quelli in cui l'acutezza visiva era fortemente ridotta.

Alla *Cronassia Ottica* non spetta, per ora, una pratica importanza diagnostica.

Eguale scetticismo è condiviso fra gli Autori, per quanto riguarda la *Cronassia Vestibolare.*

Ferreri e Meldolesi hanno ottenuto, nei disturbi vestibolari periferici, una abbreviazione di Cronassia da un terzo fino a un quinto dei valori; laddove nei disturbi centrali i valori risultarono normali.

Altenburger tentò, ma con esito negativo, di utilizzare la *Cronassia Vestibolare* per giudicare della sindrome generale dei traumi del capo. Lo stesso Autore, in un laberinto ineccitabile, vuoi con la prova calorica, vuoi con quella rotatoria, trovò lievi differenze di valori cronassimetrici in confronto di quelli dell'orecchio sano.

Gli Autori, in genere, sono molto scettici sul valore di questi risultati e con pari scetticismo sono accolti i risultati di Kraindler, nei disturbi delle affezioni extra-piramidali, in base ai quali egli credette di poter stabilire una dissociazione di valori cronassimetrici fra la *tendenza alla caduta* e la *vertigine*. Da questa sommaria esposizione non v'è chi non riconosca che, nell'indagine cronassimetrica della sfera sensitiva, siamo ancora ai primi passi. Quelli, già fatti, rendono pensosi e perplessi gli osservatori.

La Cronassia del Sistema Nervoso Vegetativo.

Nozioni Fisiologiche.

Le difficoltà che si incontrano nelle indagini del *Sistema Nervoso Vegetativo* superano, di gran lunga, quelle del *Sistema Sensitivo.*

Lo Stein di Heidelberg ha brillantemente svolto questo tema ed ha portato notevoli contributi a questo ordine di ricerche. Le quali però sono tuttora frammentarie; occorrerà adunque, ancora molto tempo, per riescire ad edificare, su di esse, un corpo di dottrina autonoma. Ciò malgrado si è riuscito a fissare alcune leggi fisiologiche di ordine generale.

La prima importante acquisizione della Scienza è quella di aver riconosciuto che, *nel campo del sistema nervoso vegetativo, la tesi dell'isocronismo dell'apparato motore non ha valore.*

Il nervo vegetativo, che sta in rapporto con l'organo autonomo, ha un tempo di reazione differente da quello dell'organo che influenza.

I valori cronassimetrici di tali nervi sono sempre minori di quelli degli organi di loro pertinenza.

Le differenze numeriche fra essi possono raggiungere cifre considerevoli. Secondo Lapicque, ad es., la Cronassia dei vasi della membrana inter-digitale della rana misura 500 a 600 σ ; laddove la Cronassia dei nervi sotto l'influenza dei quali l'azione vasomotoria ha luogo misura 2 σ .

Nel sistema vegetativo, l'eccitazione non si svolge così come nell'apparato motore cerebro-spinale. In quest'ultimo attraverso la reazione del nervo, si rivela l'attività specifica dell'organo; nell'altro all'impulso del nervo rispondono oscillazioni e variazioni di attività nell'organo corrispondente. È noto infatti che l'eccitazione del Vago, ha effetti balmotropici, inotropici, e dromotropici sul cuore.

La Cronassia dei nervi vegetativi conta valori superiori a quelli dei nervi motori e dei relativi muscoli, il che dice che il tempo di eccitazione del sistema vegetativo è di gran lunga maggiore di quello dell'eccitazione motrice.

L'organo poi che soggiace all'influenza del nervo spinale risponde, con la sua attività specifica, ad uno stimolo singolo.

Nell'ordine dei nervi vegetativi occorre invece una successione di stimoli per ottenere la reazione dell'organo dipendente; ond'è che lo stimolo elettrico iterativo è la sola forma efficace di eccitamento del sistema vegetativo.

Le soglie di eccitabilità adunque sono proporzionali al numero delle eccitazioni ed agli intervalli di tempo che dividono una eccitazione dall'altra. Il prodotto di questi due valori segna un nuovo indice di reattività che Lapicque denomina « *Tempo di Somma* » (« Summationszeit »). Questo indice ha una notevole importanza nell'eccitabilità del sistema nervoso vegetativo, ma ha altresì importanza per intendere le interferenze che il sistema nervoso vegetativo ha con quello cerebro-spinale.

Per intendere i rapporti intimi fra questi sistemi, secondo suggerisce lo Stein, giova fermarsi a meditare sull'innervazione della *Vescica.*

La muscolatura della *Vescica*, nei mammiferi, come è noto, viene innervata da un nervo spinale « *il pelvico* », che provvede la parete anteriore e dal « *nervo ipogastrico* » di origine vegetativa che innerva la parete posteriore.

Il *Nervo Pelvico* ha una Cronassia di circa 0,5 σ; il Nervo Ipogastrico di circa 2 σ. Si comprenderà, dalla distanza di queste due cifre, la varia dipendenza anatomica dell'innervazione vescicale. Il valore del « *tempo di somma* » poi definisce la natura vegetativa dell'*Ipogastrico*, tempo di somma che misura tre minuti secondi.

Dopo la resezione del *Nervo Ipogastrico*, eccitando il moncone centrale, si ottiene, per effetto, un aumento della pressione interna della Vescica.

Con la faradizzazione del moncone periferico del *Nervo Ipogastrico* il tempo di soglia della vescica precipita, essa cioè muta la propria eccitabilità.

Ma la eccitazione del moncone centrale del *Nervo Ipogastrico* ha anche, per conseguenza, un aumento di pressione arteriosa.

La soglia per raggiungere questo aumento di pressione vasale è la stessa di quella con la quale si era ottenuto l'aumento di pressione interna della Vescica. Ma il valore del « *tempo di somma* » è diverso, in quanto risulta molto più elevato. Tutto ciò prova che tale coefficiente rimane legato a un diverso stato di reattività del centro. Per ottenere una regolarizzazione della pressione vasale occorrono condizioni di stimolo che non sono quelle con le quali si è riusciti ad ottenere un aumento riflesso di pressione interna della Vescica. Risultati sperimentali questi che trovano analogie in alcune speciali condizioni patologiche delle pareti vescicali, come ad esempio, le variazioni di pressione interna nei casi di ritenzione e negli aumenti di pressione vasale che accompagnano l'*ipertrofia prostatica.*

Lo studio del meccanismo di eccitabilità del sistema vegetativo apre orizzonti vasti che non si possono, per il momento, tutti abbracciare. Si va saggiando e sperimentando su quegli organi che più si prestano a tali ricerche, per la loro prevalente autonomia dal sistema cerebro-spinale o, che è lo stesso, per una più diretta loro dipendenza dal sistema vegetativo. Ciò spiega perchè alcune ricerche si siano indirizzate a saggiare lo stato di eccitabilità degli organi a movimenti peristaltici.

Secondo le indagini di Lapicque, ad esempio, lo stomaco della rana possiede una Cronassia di 500 σ, laddove la Cronassia del ramo del vago che lo innerva segna circa 10 σ; altro esempio questo di eterocronismo del così detto, sistema autonomo.

Altri ricercatori ottennero però valori molto più bassi di quelli di Lapicque. Stein si propose di spiegare tante variazioni di valori e mise in luce una serie di influenze capaci di variare la eccitabilità dello stomaco. Trovò, ad esempio, che il grado di distensione delle pareti gastriche, le variazioni di temperatura, l'immissione di cibo, la composizione del sangue, ecc. sono tutti fattori atti a variare lo stato di eccitabilità e di conseguenza il movimento peristaltico.

E stato riconosciuto altresì che grande influenza possono avere sullo stato di eccitabilità le variazioni stagionali. Così in esperimenti condotti da L. e M. Lapicque e Filon, negli animali poichilotermi, è risultato che la Cronassia media dello stomaco della rana salì nella stagione invernale a 500 σ, e nell'estate cadde a 50 σ. Questa influenza stagionale è più sentita negli organi regolatori del ricambio materiale. Dal confronto poi della eccitabilità fra le varie organizzazioni muscolari è risultato che gli organi ad alta Cronassia sono i più suscettibili a risentire le su riferite influenze esterne, in confronto degli organi a Cronassia bassa i quali sono, in confronto dei primi, più refrattari.

Si deve adunque riconoscere, da un lato, una risonanza relativa a tutte le possibili variazioni, ad ogni mutamento dell'ambiente interno, come al variare della condizione del mondo esterno, ma al tempo stesso, una possibilità e potenzialità di resistenza contro l'influenza eccessiva delle medesime.

Mediante la determinazione della Cronassia si potettero fare altre importanti constatazioni sul coordinamento dei fenomeni di movimento nel campo dell'apparato digerente.

Il *piloro*, ad es., ha una Cronassia minore in confronto di quella dello stomaco; il *duodeno* ha quasi la medesima Cronassia dello stomaco. Tra lo *stomaco* e l'*intestino* vi è adunque un tratto di muscolatura di differente reattività. Eccitando lo stomaco la Cronassia del piloro sale, ossia diventa meno eccitabile e favorisce così il movimento peristaltico dello stomaco verso il piloro, che di conseguenza si apre e favorisce il passaggio del contenuto dello stomaco verso l'intestino.

Nell'eccitamento della sezione superiore dell'intestino tenue si stabilisce un movimento antiperistaltico, allora la Cronassia del piloro precipita e ne favorisce l'occlusione.

Ciò premesso il piloro si regolerebbe una volta, in rapporto all'attività dello stomaco e, altra volta, con quella dell'intestino; ed in tal modo verrebbe assicurata e regolata la progressione verso l'intestino del contenuto gastrico.

Nozioni di Patologia.

È facile, ispirandosi al significato di tali premesse, spiegare e comprendere una serie di gravi disturbi funzionali che siamo così spesso abituati a riconoscere in questi apparati. Valga per tutti il disturbo che sulla funzionalità dello stomaco esercita l'inalazione di Etere. Dette inalazioni d'Etere, alzano moltissimo la Cronassia dello stomaco; la muscolatura di esso infatti, a seconda delle quantità ingerite, può non essere più capace di reazione. La reattività del piloro, a sua volta, viene assai meno influenzata.

Si ha per cotali effetti stomaco rilasciato, incapace di reazione fino alla immobilità assoluta, il che può aver luogo alcuni giorni dopo un intervento operativo. Ogni chirurgo, che operi sullo stomaco, conosce i pericoli di questa complicanza che sovente mena alla morte.

L'intossicazione da Etere ci orienta verso quelle numerosissime esperienze che sono state condotte per dimostrare l'importanza che la cronassimetria ha nelle applicazioni farmacologiche degli apparati vegetativi. Da esse se ne è desunta quella legge generale con la quale si sanziona che *quasi tutti i veleni i quali hanno per effetto un aumento di Cronassia, in una prima fase della loro efficacia tossica, riducono i valori della Cronassia. Ciò vale per la muscolatura volontaria; ma anche per il cuore e per la muscolatura liscia.*

È altresì da rilevare che vi sono veleni i quali agiscono solo su organi a Cronassia breve e veleni che agiscono solo su organi a Cronassia lunga. Così per es. un organo la cui Cronassia sia alterata, per un processo di malattia, può sottrarsi all'efficacia tossica; ovvero può soggiacere a quella deleteria efficacia alla quale, allo stato di sanità, era stato refrattario.

L'*Atropina*, in soluzione tenue, riduce, ad esempio, la Cronassia dello stomaco e quindi ne aumenta la peristalsi. Con soluzioni concentrate di *Atropina* la Cronassia sale ed il movimento peristaltico si rallenta. È questa l'azione farmacologica specifica dell'*Atropina*. Tale duplice efficacia di uno stesso farmaco, consiglia molta cautela nel dosaggio di essi; poichè, secondo le circostanze, possono ottenersi effetti contrastanti.

È da notare altresì che la faradizzazione del nervo Vago abbrevia la Cronassia dello stomaco e perciò crea uno stato di accresciuta eccitabilità.

In base alle esperienze di QUINKE e STEIN risulta che non si conosce ancora in qual modo l'attività dei due diversi nervi influenzino la reattività dello stomaco; nè si conosce a fondo l'azione della eccitazione del Piloro. Si ha motivo solo di ritenere che la reattività del *Piloro* non sia la stessa di quella dello *Stomaco*.

FLORKIN è riuscito a fare l'interessante constatazione che un forte eccitamento meccanico dello stomaco esageri la reattività del « *musculus rectus addominalis* » il quale svela una riduzione dei valori della propria Cronassia.

Reattività esagerate del « *M. Retto Addominale* » che costituisce la così detta « *défense musculaire* » della parete dell'addome Non manca l'effetto inverso e cioè l'alterazione della reattività dello stomaco, mediante l'eccitamento della pelle del ventre. È noto nella prassi terapeutica poi, che l'eccitamento calorico della pelle del ventre, cagiona una maggiore peristalsi dello stomaco e, al tempo stesso, l'apertura del piloro, se prima lo stomaco si fosse trovato, eventualmente, in uno stato di ipoeccitabilità.

DENNIG e STEIN hanno cercato di spiegare un tale effetto riflesso col sondare la reattività dello *Splancnico*. È da tempo noto in Fisiologia che l'eccitamento di tale nervo porta alla contrazione del « *M. rectus addominalis* ». Per tale conseguenza la Cronassia del nervo vegetativo si abbrevia a 0,3 σ, cioè tende ad avvicinarsi alla reattività dei nervi spinali; il che comporta un isocronismo del nervo vegetativo e del muscolo spinale.

Risulta da ciò che un nervo ad innervazione vegetativa, stando in interdipendenza funzionale con un muscolo ad innervazione spinale, agendo nella ordinaria funzione vegetativa, si discosti notevolmente dalla propria Cronassia specifica e l'abbassi fino all'isocronismo del muscolo spinale.

Questa duplice potenzialità dello *Splancnico* dette motivo a LANGLEY di avanzare l'ipotesi che, in detto nervo, potessero decorrere due specie di *fibre*: *le vegetative e le spinali.* Tale ipotesi però non ha ancora avuto sanzioni anatomiche, viceversa, è nota tutta una serie di tali manifestazioni di concordanze nella reflettività vago-spinale non solo nella muscolatura dell'apparato digerente, ma anche in quella che disciplina il movimento di dilatazione e di costrizione della pupilla.

Da tali constatazioni sorge una domanda di importanza biologica generale, se cioè un nervo, per sè, possa essere capace di diverse forme di reazione, e quindi di due o più attività. Tale domanda è di rilievo tutto particolare per la Neurologia; poichè vi si

collega evidentemente la questione se detta proprietà debba considerarsi come una facoltà propria dei nervi periferici o dei centri.

Per rispondere ad essa giova prendere in esame un organo che funzioni automaticamente ed a ciò si presta il cuore dei Tunicati che ha una organizzazione fra le più elementari. Esso ha forma di U e molto somiglia ad un otre. I movimenti che servono alla spinta del sangue vanno da una estremità all'altra e molte analogie presentano con i movimenti dello stomaco e dell'intestino. Nel corso della sua attività d'improvviso e, apparentemente, senza interruzioni, si cambia la direzione della pulsazione: il punto di partenza allora del movimento diventa punto di arrivo, e successivamente il punto di arrivo, punto di partenza; il cuore cioè ora batte in un senso, ora nel senso opposto e spinge il sangue alternativamente ora in una direzione ora in quella opposta alla prima. Si è cercato di penetrare nel meccanismo funzionale di questo singolare automatismo. Si è riconosciuto che a provocarlo e a tenerlo in vita vi hanno parte i coefficienti di pressione intrapericardica e l'influenza di speciali attività dei centri intracardiaci. Mediante causticazione appropriate sul cuore dei tunicati si sono soppressi i detti centri (Quinke e Stein) e sottratto il più possibile l'organo alla loro influenza. Si è dovuto allora constatare il fatto sorprendente e cioè che la Cronassia è sempre di valore ridotto, in quanto misura 20 σ, all'estremità dove si inizia la contrazione in una direzione e che i valori di Cronassia crescono durante l'ulteriore sviluppo ed estensione della contrazione da un estremo all'altro del cuore. La Cronassia con il contemporaneo aumento della Reobase può toccare, così, valori che si aggirano fra i 40 a 80 σ, nell'atto della contrazione massima.

In tale momento si inizia il movimento opposto, allora la Cronassia precipita per risalire lungo l'avanzare del movimento all'estremità opposta, e queste fasi si alternano con ritmo più o meno eguale, quasi pendolare. Un tale organo adunque regola la sua *reattività* a mezzo della sua *attività* e, d'altra parte, determina lo scambio della sua *attività* mediante lo scambio della propria *reattività*.

Ciò svela un principio di ordine generale che illustra il meccanismo del fenomeno nervoso nel meccanismo funzionale del cuore dei Tunicati, il quale spiega, a sua volta, qualsivoglia altro analogo automatismo motorio.

Mutamento di reattività adunque implica, in questo ordine di automatismi, mutamento di funzione.

A disciplinare questa alterna concordanza fra reattività ed attività dei vari organi nell'economia della funzione nervosa generale, si incarica il, così detto, sistema autonomo centrale e periferico dei nervi vegetativi. Tale influenza si estende agli organi periferici e centrali e ad essa non si sottrae neppure la *Corteccia Cerebrale*.

Secondo Stein, infatti, quel che, a tutta prima, colpisce allorquando si procede alla determinazione della Cronassia dei campi corticali è la grande ampiezza di oscillazione dei valori di eccitabilità. In tale instabilità, l'Autore riconosce una proprietà fondamentale della reattività cerebrale. Ma qual'è la prova che ci induce a riconoscere questa particolare proprietà fisiologica?

A. e B. Chauchart insieme a Kajiwara hanno studiato la reattività dei campi corticali sotto l'azione di iniezioni di alcool.

Il primo effetto è la scomparsa della instabilità dei valori; in quanto si riduce l'ampiezza d'oscillazione normale; i valori cioè si rendono straordinariamente rigidi. Ma questa fase dell'efficacia tossica dura solo per breve tempo. Segue tosto un'abbreviazione di valori di tempo ed a questo stato di reattività alterata, corrisponde lo stato di eccitazione iniziale dell'intossicazione.

Dopo essere passati attraverso un *minimum*, la Cronassia sale più o meno rapidamente e, con regolarità, sino ad un certo valore limite dipendente dal dosaggio, o che è lo stesso, sino ad una relativa incapacità di reazione, cui corrisponde la atonia e lo stato di sonno.

Nello svolgersi di tale processo si possono controllare varie alterazioni di funzione. Lungo l'esperienza si nota infatti come la Cronassia possa diminuire per l'estensione muscolare e crescere per la flessione. Si può anche passare attraverso una eguaglianza di Cronassia fra le forze antagonistiche, senza dire che, sotto l'influenza di queste alterazioni di reattività, le attività specifiche come estensione e flessione mutano la loro localizzazione corticale che risulta invertita. Si può cioè ottenere la flessione dal così detto centro estensore e viceversa.

Si assiste adunque, per effetto della intossicazione, ad una varia oscillazione di reattività che, senza sforzo, rende manifesto il quadro variopinto delle alterazioni della attività funzionale dovuta all'intossicazione.

La stabilità dei valori di reattività adunque è patologica, la instabilità è fisiologica.
Da che cosa è data questa instabilità?

Secondo lo Stein dall'azione del sistema vegetativo.

L'eccitazione del vago infatti, secondo Rizzolo, provoca alterazione della Cronassia dei campi corticali.

In seguito ad una vagotomia alta (al di sopra del *ganglio plessiforme*) o in seguito alla resezione delle fibre facenti capo alla Glandola Tiroide, la Cronassia dei centri corticali sale notevolmente. Tali effetti, possono trasferirsi anche sulla via umorale; ma non si può ancora dire se quest'influenza segua, in ogni caso, questa via. Come non si sa ancora fino a qual punto vi abbiano più o meno parte grandi oscillazioni fisiologiche.

Comunque queste ricerche mostrano *a qual segno lo stato dell'apparato nervoso centrale sia dipendente dalla influenza vegetativa della vita.* Tale influenza si svolge non soltanto *sugli apparati che funzionano automaticamente, in più diretto rapporto col Simpatico e Parasimpatico; ma anche sugli apparati nervosi centrali e periferici cerebro-spinali.*

Già fu notato come l'alterata innervazione vegetativa riesca a turbare l'isocronismo della eccitabilità motoria diretta e riflessa e come, nel campo patologico, si mettano, perciò, in essere *sindromi cronassiche*, le quali raggiungono la gravità e l'importanza clinica delle lesioni organiche del sistema nervoso, pur non perdendo il loro carattere di lesioni funzionali.

Risultò altresì dimostrato che stimoli morbosamente irritativi o paralizzanti del sistema vago-simpatico possano modificare anche l'eccitabilità sensitiva della cute, sino a turbarne gravemente il trofismo ed a riprodurre quadri clinici che simulano lesioni chirurgiche le quali pur germogliano sul terreno, così misterioso, delle *Nevrosi.*

Si disse, per altro, che allorquando la « *Reflettività Autonoma* » si paralizzi, si alzino i valori della Cronassia cutanea ed allorquando, viceversa la si irriti, tali valori precipitino.

Ciò premesso è giuoco forza riconoscere che il fondamento patogenetico del così detto temperamento nevrotico riposi su una congenita od acquisita labilità di correlazione nell'armonia dei rapporti fra « *Reflettività Autonoma* » con quelli della « *Reflettività Cerebro-Spinale* ».

A scompaginare questa armonia funzionale anche quando risulti, congenitamente, salda, si incaricano ordinariamente le *Emozioni.*

Dopo gli *schoch* emotivi, infatti, che non vanno quasi mai disgiunti dai traumi fisici; si vedono riprodotti, infatti, i quadri clinici i più variopinti delle *Nevrosi*, i quali rendono così interessante il capitolo delle *Nevrosi Psicogene* fra le quali eccelle la *Nevrosi Traumatica.* La quale non è un mito, come da qualche improvvisatore, si opina, ma è una entità morbosa che nella sua variopinta veste clinica, si rivela espressione di uno scompaginamento delle armoniche correlazioni che intercorrono tra i sistemi autonomi e i cerebro-spinali.

Dominano invero i disturbi di reflettività vago-simpatica per i quali vengono sconvolti gli apparati sensitivo-sensoriali e motori con sindromi che affiorano nei quadri clinici con forme di anestesie o astenie generali o parziali più o meno transitorie.

La commozione cerebrale infatti, lo schoch fisico ed emozionale, feriscono primieramente il sistema nervoso autonomo e lo turbano nelle sue correlazioni con i sistemi della vita di relazione, mettendo in essere sindromi cliniche che dal disordine della reflettività angio-nevrotica e spinale, salgono ai disordini sensitivi e motori; alle paralisi volitive, alle ruminazioni mentali ipocondriache, alle polarizzazioni ideative, a circolo associativo chiuso, espressioni di deficiente eccitabilità corticale. *È l'unità della vita vegetativa nelle sue correlazioni con quella cerebro-spinale che l'emozione o lo schoch traumatico riescono a sconvolgere.*

Turbamento funzionale tanto più grave quanto più grave ne fu lo schoch e quanto più disarmonico, congenitamente, il terreno sul quale il trauma ebbe presa.

Il *Trauma*, in una parola, con la sua varia azione fisica e psichica, altera sensibilmente la eccitabilità e la reattività organica, con essa, turba l'attività funzionale dei tessuti esaltando o deprimendo primieramente quella proprietà plastica di correlatività compensativa, quella adattabilità funzionale per la quale il sistema autonomo riesce a difendere e sorreggere i delicati sistemi della vita di relazione, dalle offese del mondo esterno le di cui resistenze riesce sovente a vincere o ad attenuare.

Ricerche di laboratorio condotte da Lapicque, Achelis, Iasohwili, v. Brücke e la sua Scuola; Bouman e non ultimi Föerster, Altenburger, Kroll non furono così elo-

quenti quanto lo furono le prove cliniche. Le prime infatti non dettero risultati concordi a motivo delle difficili condizioni tecniche dei metodi di ricerche.

Si rivolse l'attenzione infatti agli effetti derivanti dall'eccitazione del *Simpatico* e si potè appena constatare come essa provochi il turbamento nell'isocronismo fra nervo e muscolo. Tale eterocronismo risultò spontaneo e reversibile.

Il *Simpatico* adunque si inserisce decisamente nel nostro meccanismo sensitivo-motore e volitivo. Tutte queste esperienze attraverso il Laboratorio, dimostrano, adunque, le strette interferenze che vigono fra sistema nervoso cerebro-spinale e sistema nervoso della vita vegetativa; interferenze che la Clinica aveva, da tempo, intravedute e segnalate. Essa stessa ci ammoniva che si esagera e si erra, allorquando all'azione dell'un sistema o dell'altro si attribuiscono prevalenze e direttive che esulano da quelle che sono le reali attività della vita. La quale è, per sè stessa, una unità più o meno armonica in continuo movimento i di cui delicati e sottili meccanismi sono chiariti, mercè lo studio cronassimetrico della eccitabilità degli *apparati cerebro-spinali* e di *quelli della vita vegetativa*, nell'armonia dei loro reciproci rapporti. I risultati finora raggiunti, per quanto modesti, alimentano fondate speranze e schiudono vasti orizzonti di misteri e di arcani verso cui si rivolge, incessantemente, la ricerca scientifica.

Ciò sia detto senza offesa di coloro che si vantano di averli in gran parte svelati, e di avere tutto spiegato, mediante il moderno illuminismo ormonico, che tende a ridurre l'indagine clinica ad un unico minimo denominatore comune, che tutto spiega e tutto risolve!...

In questa non breve rivista sintetica mi sono sforzato di dare al lettore una pallida idea del cammino percorso in così difficile ed aspro campo di ricerche. Lo studio della eccitabilità organica conta oltre settanta anni di vita e pur tuttavia è ancora alla sua puerizia. Duro ne è il cammino, chè il tecnicismo dei delicati mezzi di indagine è tuttora patrimonio di poche scuole severe, dove non allignano i togati dei *bureau* industriali farmacologici; nè gli atleti del *Podismo Scientifico*. Chè, in quest'ordine di ricerche, un problema ne chiama cento altri, quesiti nuovi sorgono ad ogni benchè minimo risultato, si rimane, per lo più impotenti a colmare tutte le lacune che si aprono lungo la via. Ciò non pertanto il metodo cronassimetrico, in Neurologia, si rivela suscettibile di distensione sempre maggiore e promette risultati lusinghieri.

La Medicina più che ogni altra Scienza, gira su tre cardini fondamentali: la Ragione, l'Osservazione, e la Sperimentazione.

Ma l'osservazione è, principalmente, il filo dal quale devono farsi dirigere i raziocinii dei medici e le loro esperienze.

L'antico proverbio: « *lapides ad filum, non vero filum ad lapides regere* » quadra assai bene al sano indirizzo clinico. Il « filum » è l'oculata osservazione la quale, principalmente, deve allineare le nostre esperienze, le nostre induzioni e deduzioni.

Lo so, oggi più che attingere all'osservazione e alla sperimentazione i più si dissetano alle biblioteche agli elenchi dei *Iahresbericht* e si sfoggia dalla cattedra più erudizione bibliografica che cultura medica od esperienza personale. I ben pensanti però preferiscono oggi, come ieri, il clinico colto, all'erudito!

Io, modestamente, preferisco, sopra ogni altro, il Clinico che dimostri di saper leggere il più difficile, il più misterioso libro che sia mai esistito; il libro della natura, il solo che possa rendere il medico colto: « *naturam ducem si sequemur nunquam aberrabimus* » diceva Cicerone!

Agli altri e specie agli eruditi boriosi e parolai, giova ripetere le parole che un giorno gli antichi saggi rivolgevano ai dialettici: « Fili ab academia venis, fastum spiras, ex inani scrinio ex indocto pectore »!

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLI Roma, 1° Agosto 1934 - XII Num. 8

"IL POLICLINICO,,

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Bari

Direttore: Prof. L. Ferrannini.

La sindrome renale nella cirrosi epatica

per il dott Alfredo Ferrannini.

Già prima che Gilbert e Villaret — preceduti solo da un'unica osservazione di Marmasse — avessero descritto alterazioni corticali con integrità della parte midollare dei reni nella cirrosi epatica, son cominciate le ricerche cliniche sulle eliminazioni urinarie dei cirrotici, allo scopo non tanto di ricercare dei sintomi di lesioni proprio renali, quanto di completare la sintomatologia funzionale del fegato e quindi più o meno direttamente dipendenti dall'alterazione epatica.

Fin dal 1903 Ferrannini L. fece notare gli stretti rapporti esistenti fra fegato e reni e le alterazioni della diuresi nelle malattie del fegato a rene sano, e potè dimostrare, con la crioscopia, che in tutti gli epatopatici, senza una lesione renale primaria o comunque evidente, si hanno profonde e varie modificazioni della diuresi comunemente attribuite allora soltanto ad alterazioni dell'attività glomerulare ed epiteliale del rene. Dopo di lui Teissier considerò la prova della glicosuria florizinica come prova non solo dello stato funzionale dello epitelio renale ma anche e soprattutto della funzionalità epatica; mentre Chauffard e Castaigne rilevarono negli epatopatici l'intermittenza della escrezione urinaria per fasi d'attività e d'inerzia del rene nella sua funzione eliminatrice. Dopo di loro nel 1906, Villaret, Gilbert, Lereboullet studiarono le alterazioni urinarie nella sindrome d'ipertensione portale riscontrando opsuria, anisuria, oliguria. Nel 1907 Loedrich richiamò l'attenzione sul ri-

sentimento renale nella deficienza della funzione antitossica del fegato e la quistione venne anche studiata dal punto di vista biologico e sperimentale da Polvogt, Collum e Simmonds e Nicolitch.

Adler dopo molti anni riprese lo studio di questo importante argomento e cercò di determinare clinicamente i disturbi del ricambio idrico negli epatopatici, praticando in essi la prova della concentrazione e della diluizione. Così potette stabilire che negli itteri catarrali leggeri non si hanno alterazioni della secrezione dell'acqua; mentre nei casi gravi, parallelamente alla fase acuta della malattia, si ha diuresi qualitativamente e quantitativamente insufficiente che poi migliora e ritorna alla norma a misura che l'ittero regredisce. Nei casi di cirrosi epatici trovò ugualmente disturbi del ricambio dell'acqua. Pollitzer e Stolz, qualche anno dopo, confermano i risultati di Adler, nei riguardi dell'ittero catarrale e luetico e determinarono inoltre comparativamente la perdita di peso corporeo in 24 h. nei soggetti normali e negli epatopazienti in seguito alla somministrazione di Novarsurol. Essi videro così che mentre nell'uomo normale in seguito all'introduzione di Novasurol il peso corporeo presentava una diminuzione fra 0 e 1000 gr. nelle 24 h., negli itterici il peso corporeo diminuiva fra 1500 e 3500 gr.; si aveva cioè in essi la mobilitazione di una « Residualwasser » supernormale, espressione diretta della ritenzione idrica caratteristica delle epatopatie. Pollitzer e Stolz conclusero quindi che l'importanza del fegato nel ricambio idrico è dimostrata da un lato dalla diminuzione del peso corporeo prodotta dal Novasurol, indice di un aumento dell'acqua residuale dell'organismo; dall'altro lato dal rallentamento della diuresi che si ha negli epatopatici (opsuria di Gilbert e Lereboullet, riscontrata anche da Adler).

Nel 1931 Pozzi ha eseguito la prova dell'acqua in malati di fegato (principalmente itteri infettivi gravi e cirrosi epatiche) ed ha potuto confermare i dati di Adler, trovando appunto una ritenzione completa ed eliminazione ritardata dell'acqua ingerita che col miglioramento della funzione epatica andava migliorando fino al ritorno al normale. Risultati analoghi ha trovato quasi contemporaneamente Abe.

Anche Bergmark in diverse malattie epatiche ha riscontrato una eliminazione ritardata dell'acqua bevuta attraverso l'emuntorio renale, una diminuzione inferiore alla norma del peso specifico delle urine ed una ritenzione di cloruro di sodio e di azoto.

Ultimamente in 14 epatopazienti Cabrini, praticando la prova della diluizione ha trovato una ritenzione di acqua più o meno cospicua (dal 22 al 42 %), mentre il peso specifico non è disceso, come di norma, fino a 1001.

Al contrario recentemente il Bisbini è ritornato sull'argomento e non ha riscontrato in cinque casi di epatopatie da lui studiati, disturbi idrici nel senso di una ritenzione di acqua in seguito ad ingestione di essa in quantità di 1000-15000 cmc.; egli perciò ritiene che se non si può addirittura concludere per la mancata dimostrazione della proprietà idro-regolatrice del fegato, si può almeno ammettere, non negando al fegato tale sua proprietà, la possibilità che quest'organo, anche in preda a gravi lesioni, mantenga integra tale sua funzione.

Da tutto ciò risulta evidente fra fegato e rene una intimità di rapporti, che non solo non si riesce a scindere, ma non si arriva forse neppure bene

ad interpretare per quanto è attribuibile direttamente all'alterata funzione del fegato o solo indirettamente attraverso un'alterazione secondariamente determinata nel rene. Bisogna inoltre aggiungere che qualcuno, come Abrami, ora considera la cirrosi epatica non come uno speciale processo sclerotico progressivo proprio del fegato, ma come localizzazione epatica di una malattia di tutto il sistema viscerale che Egli chiama di « poliscleriosi portale » perchè fegato, pancreas, milza, tessuto reticolo-endoteliale, surreni, sono colpiti da uno stesso processo simultaneamente o successivamente senza che d'ordinario si possa precisare l'ordine cronologico col quale i diversi organi sono invasi.

Abrami allarga così i concetti nosologici delle sindromi cirrotiche anche perchè ritiene che la Clinica e l'Anatomia Patologica continuamente mostrino l'associazione di cirrosi epato-spleniche, epato-pancreatiche, ed epato-spleno-pancreatiche mentre segnalano la relativa rarità della cirrosi isolata del fegato. Per tal modo molte manifestazioni cliniche della cirrosi epatica non sarebbero dovute soltanto alla lesione della cellula epatica ed alle sue conseguenze su altri organi ma anche al concomitante sistematico interessamento di altri visceri.

È per questo che io mi son proposto di studiare nei cirrotici epatici i sintomi che potessero riferirsi al rene per stabilire l'eventuale esistenza di una lesione renale e la sua importanza specialmente nei rapporti di concomitanza o di subordinazione con la lesione epatica. Oggi, però, si tende sempre più a distinguere la cirrosi del fegato tra le sclerosi ed epatiti croniche, ritornando al concetto unitario di Morgagni-Laënnec, nel significato preciso assegnatole da Laënnec, cioè come un quadro morboso speciale con corrispondente reperto anatomo-patologico proprio e costante e caratteri clinici proprii.

Ho studiato sistematicamente le condizioni funzionali del rene negli individui affetti da cirrosi epatica (intesa questa nel senso unitario ora accennato), servendomi come metodi d'indagine oltre del comune esame delle urine, delle prove generalmente ritenute capaci di fornire il miglior criterio sullo stato funzionale del rene, quali la prova della diluizione, della diuresi frazionata in ortostatismo ed in clinostatismo, della concentrazione, dell'eliminazione di sostanze coloranti (fenolsulfoneftaleina, introdotta per via endomuscolare), della costante ureica di Ambard.

Nello scegliere i cirrotici per queste mie ricerche ho lasciato da parte tutti quelli che per complicanze diverse (insufficienza cardiaca, sudori profusi, vomito, diarrea, fame, sete, infezioni, malattie di alcune ghiandole a secrezione interna) potevano fornire risultati non dipendenti soltanto dalla lesione epatica o dell'eventuale lesione renale.

Non ho potuto invece evidentemente scartare i casi con versamenti nelle sierose ed edemi, più o meno costanti in tutti i casi di cirrosi epatica, della cui sintomatologia fanno parte essenziale, quantunque siano condizioni le quali possono anch'esse influire sui risultati delle prove suddette.

Nessuna prova di funzionalità renale ho eseguito però nei giorni vicini a quelli in cui erano state praticate paracentesi, nè quando l'andamento della diuresi giornaliera denunziava un periodo di eliminazione di edemi.

Le singole prove sono state praticate con almeno una giornata d'intervallo fra l'una e l'altra allo scopo di evitare interferenze dei loro effetti.

Inoltre tutti i soggetti da me esaminati o non avevano fatto mai cure speciali o le avevano sospese da molto tempo.

CASISTICA.

Caso I. — P. B., di anni 55. Diagnosi: cirrosi epatica.

In passato è stato forte bevitore ed ha sofferto malaria cronica. Da alcuni anni presenta aumento di volume dell'addome, edemi agli arti inferiori, urine scarse e scure. Gli sono state praticate numerosissime paracentesi. Varie volte ha avuto anche vomiti sanguigni.

Attualmente nulla d'importante a carico dell'apparecchio circolatorio e respiratorio. Presenza di liquido libero nel cavo addominale con i caratteri chimici di transudato. Fegato notevolmente impiccolito e duro. Milza ingrandita e dura. Edemi agli arti inferiori.

Esame delle urine. Peso specifico: 1026; aspetto: torbido con sedimento; albumina: tracce; urobilina: presente; pigmenti biliari: tracce; urati amorfi; rarissimi leucociti e globuli rossi.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. appena 492 cmc. Le massime eliminazioni si sono avute dopo 90' e 120' con 130 cmc. La densità, che all'inizio della prova era di 1008, è discesa dopo 90' a 1002 e soltanto nell'ultima eliminazione è risalita a 1005.

Prova della concentrazione. Sottoponendolo a dieta secca, in 12 h. ha eliminato complessivamente 248 cmc. di urina. Il peso specifico, che all'inizio della prova era 1016, è salito a 1018 alla 6ª ed alla 8ª h., per ritornare poi di nuovo a 1016.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. appena 94 cmc. e la densità da 1015 è discesa a 1014.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminato in 3 h. soltanto 100 cmc. La densità da 1012, che era all'inizio della prova, è discesa dopo 90' a 1008, e nell'ultima eliminazione è salita a 1010.

Prova della fenolsulfoneftaleina. Eliminazione in 70': 15 %; in 2 h.: 45 %.

Costante ureica di Ambard: 0,128.

Caso II. — T. V., di anni 59. Diagnosi: cirrosi epatica.

Nell'anamnesi remota d'importante vi è una malaria cronica ed una ulcera unica. È stato anche un discreto bevitore.

Da circa un paio d'anni ha incominciato a notare edemi agli arti inferiori, aumento di volume dell'addome, urine scarse e di colorito scuro.

Vi è liquido libero nel cavo addominale con i caratteri chimici di un transudato. Fegato alquanto impiccolito e di consistenza aumentata. Milza ingrandita e dura. Edemi agli arti inferiori.

Esame delle urine. Colore: giallo-carico; densità: 1020; albumina: tracce; urobilina: tracce.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. appena 393 cmc. Le massime eliminazioni si sono avute dopo 120' e 150' dall'ingestione, rispettivamente con 88 e 75 cmc. d'urina. Il peso specifico, che all'inizio della prova era di 1018, è disceso fino a 1008 soltanto in corrispondenza delle due massime eliminazioni, subito dopo è salito a 1012 ed è rimasto tale sino alla fine della prova.

Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca in 12 h. egli ha eliminato complessivamente 510 cmc. d'urina. Il peso specifico è stato sempre di 1021, salvo alla 10ª h. che è disceso a 1020, per ritornare subito dopo di nuovo a 1021.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. d'acqua ingeriti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. soltanto 151 cmc. e la densità è oscillata fra 1016 e 1020.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. soltanto 166 cmc. e la densità è oscillata fra 1014 e 1021.

Prova della fenolsulfoneftaleina. Eliminazione in 70': 30 %; in 2 h.: 50 %.
Costante ureica di Ambard: 0, 116.

Caso III. — M. G., di anni 36. Diagnosi: cirrosi epatica iniziale.
È stato soltanto un forte bevitore, e non ha sofferto in passato nè malaria, nè sifilide. Da qualche anno si lamenta di astenia ed ha notato un aumento di volume dell'addome.
Modica quantità di liquido libero nel cavo addominale con i caratteri chimici di un transudato. Il fegato è poco ridotto di volume ma duro; la milza invece è abbastanza ingrandita, con superficie liscia, consistenza aumentata, indolente. Scarsissimi edemi agli arti inferiori.
Esame delle urine. Aspetto: torbido; densità: 1024; albumina: appena tracce; urobilina: tracce; pigmenti biliari: tracce; urati amorfi; cristalli di fosfato ammonico-magnesiaco.
Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. 1414 cmc. La massima eliminazione si è avuta dopo 120' dall'ingestione con 425 cmc. Il peso specifico, che all'inizio della prova era 1008, è disceso dopo un'ora dall'ingestione di acqua a 1002, e gradatamente è ritornato a 1008 alla fine della prova.
Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca egli in 12 h. ha eliminato complessivamente 563 cmc. d'urina. La densità che all'inizio della prova era 1014 è salita gradatamente sino a 1021.
Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. 617 cmc.; la densità da 1012 è discesa dopo 90' a 1002 per risalire poi alla fine della prova a 1008.
Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. 692 cmc. La densità da 1016 è discesa dopo 120' e 150' a 1002, in corrispondenza delle massime eliminazioni, per ritornare alla fine della prova a 1010.

Caso IV. — D. B. S., di anni 46. Diagnosi: cirrosi epatica.
È stato malarico e forte bevitore. Non ha sofferto lue. Da alcuni mesi si lamenta di dolori all'epigastrio irradiantesi all'ipocondrio destro. Ha avuto spesso vomito con strie di sangue. Ha notato anche aumento di volume dell'addome, gonfiori agli arti inferiori e colorito scuro delle urine.
Vi è liquido libero nel cavo addominale. Il fegato è leggermente impiccolito e di consistenza aumentata, la milza è notevolmente ingrandita e dura, di entrambi non si riescono a percepire bene i caratteri della superficie per l'aumento della tensione addominale. Edemi agli arti inferiori.
Esame delle urine. Aspetto: leggermente torbido; densità: 1024; albumina: tracce; urobilina: presente; pigmenti biliari: presenti; molti ammassi di urati amorfi; cristalli di fosfato ammonico-magnesiaco.
Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. soltanto 303 cmc. La massima eliminazione si è avuta soltanto dopo 150' dall'ingestione con appena 56 cmc. d'urina. La densità da 1021, che era all'inizio della prova, è andata progressivamente discendendo raggiungendo un minimo di 1010 dopo 150', e sino alla fine della prova è rimasta sempre a 1010.
Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca per 12 h. egli ha eliminato complessivamente 730 cmc. d'urina. La densità che all'inizio della prova era 1014 è salita gradatamente sino a 1022.
Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. soltanto 114 cmc. La densità è stata sempre 1014 salvo dopo 120' che è discesa a 1010.
Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. soltanto 210 cmc. Il peso specifico è stato sempre 1014.

Caso V. — M. A., di anni 63. Diagnosi: cirrosi epatica.
È stato modico bevitore, non ha sofferto nè malaria, nè sifilide. Da tempo ha notato aumento di volume dell'addome, gonfiori agli arti inferiori, colorito scuro delle urine.

Modica quantità di liquido libero nel cavo addominale. Fegato leggermente impiccolito, di consistenza aumentata; milza discretamente ingrandita e dura. Modici edemi agli arti inferiori

Esame delle urine. Colore: giallo-carico; densità: 1030; albumina: tracce; urobilina: presente; pigmenti biliari: presenti.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. soltanto 691 cmc. Le massime eliminazioni si sono avute dopo 90' e 120' rispettivamente con 165 e 210 cmc. La densità da 1022 è discesa a 1002 in corrispondenza delle due massime eliminazioni, ed è poi gradatamente risalita raggiungendo 1014 alla fine della prova.

Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca per 12 h. egli ha eliminato complessivamente 365 cmc. d'urina. La densità è oscillata fra 1026 e 1030.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. appena 80 cmc. La densità da 1028 è discesa progressivamente raggiungendo 1018 alla fine della prova.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. soltanto 134 cmc. La densità da 1028 è discesa progressivamente raggiungendo 1020 alla fine della prova.

Prova della fenolsulfoneftaleina. Eliminazione in 70': 45 %; in 2 h.: 65 %.

Costante ureica di Ambard: 0,0816.

Caso VI. — C. P., d'anni 63. Diagnosi: cirrosi epatica.

È stato un forte bevitore, ha sofferto malaria, non lue.

Si lamenta da parecchio tempo di aumento di volume dell'addome e gonfiori agli arti inferiori.

Presenza di liquido libero nel cavo addominale. Fegato, più piccolo del normale, ma con consistenza aumentata, milza invece ingrandita e dura. Edemi agli arti inferiori.

Esame delle urine. Colore: giallo-rossastro; densità: 1022; albumina: tracce; urobilina: presente; pigmenti biliari: presenti; leucociti, qualche globulo rosso, qualche cilindro ialino-granuloso.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. soltanto 426 cmc. La massima eliminazione si è avuta dopo 120' dall'ingestione con soltanto 122 cmc. d'urina. La densità da 1028, che era all'inizio della prova, è andata gradatamente discendendo raggiungendo un minimo di 1002 in corrispondenza della massima eliminazione, e poi è andata progressivamente aumentando raggiungendo 1010 alla fine della prova.

Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca per 12 h. egli ha eliminato complessivamente 205 cmc. d'urina. La densità da 1016 che era all'inizio della prova è salita gradatamente fino a 1028.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. appena 42 cmc. La densità da 1012 è discesa dopo 1 h. a 1010 per ritornare a 1012 alla fine della prova.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. 465 cmc. La densità da 1010 è discesa progressivamente raggiungendo un minimo di 1002 alla fine della prova.

Caso VII. — B. F., di anni 60. Diagnosi: cirrosi epatica.

È stato un bevitore, non ha sofferto precedentemente nè malaria, nè lue.

L'attuale malattia, iniziatasi da qualche anno, si è manifestata con dolori epigastrici irradiantesi ad ambedue gli ipocondrii, e con aumento di volume dell'addome e modico gonfiore agli arti inferiori.

Presenza di liquido libero nel cavo addominale con i caratteri chimici di transudato. Fegato di consistenza aumentata e di volume diminuito; milza ingrandita e dura. Lievi edemi agli arti inferiori.

Esame delle urine. Colore: giallo-ambra; densità: 1021; albumina: tracce; qualche cilindroide.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. 1252 cmc. Le massime eliminazioni si sono avute

dopo 90', 120', 150' dall'ingestione con rispettivamente 240, 400, 320 cmc. d'urina. La densità che all'inizio era 1016 è discesa a 1001 in corrispondenza delle massime eliminazioni, poi è andata aumentando raggiungendo 1016 alla fine della prova.

Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca per 12 h. egli ha eliminato complessivamente 512 cmc. d'urina. La densità che all'inizio della prova era 1020 è discesa alla 3ª e 4ª h. a 1014 e poi è andata progressivamente aumentando raggiungendo 1028 alla fine della prova.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. 442 cmc. La densità che all'inizio della prova era 1022 è discesa progressivamente raggiungendo il minimo di 1008 dopo 150', alla fine della prova era risalita a 1010.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. 781 cmc. La densità da 1014 è discesa subito a 1008 per risalire soltanto alla fine della prova a 1010.

Prova della fenolsulfoneftaleina. Eliminazione in 70': 45 %; in 2 h.: 58 %.

Costante ureica di Ambard: 0,0980.

CASO VIII. — P. M., di anni 41. Diagnosi: cirrosi epatica.

Nell'anamnesi remota vi è la lue, non la malaria.

Circa dieci anni or sono ebbe a lamentarsi d'inappetenza, nausea, vomito, dolore all'ipocondrio sinistro, lento e progressivo aumento di volume dell'addome. Per tali motivi fu ricoverato in un Ospedale ove da una cura antiluetica trasse un notevole vantaggio. Poi è stato bene fino a quattro mesi fa, quando si presentò la stessa fenomenologia di prima, in più con urine cariche ed edemi agli arti inferiori.

Vi è presenza di liquido libero nel cavo addominale con i caratteri chimici di transudato. Fegato leggermente impiccolito, di consistenza aumentata; milza notevolmente ingrandita ed anch'essa di consistenza aumentata. Edemi agli arti inferiori. Reazione di Wassermann: positiva.

Esame delle urine. Aspetto: leggermente torbido; colore: giallo-rossastro; densità: 1026; urobilina: presente; ammassi di urati amorfi.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. appena 250 cmc. La massima eliminazione si è avuta dopo 90' dall'ingestione con appena 100 cmc. d'urina. La densità che all'inizio era 1024 è discesa a 1001 in corrispondenza della massima eliminazione, poi è andata progressivamente aumentando raggiungendo 1021 alla fine della prova.

Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca per 12 h. egli ha eliminato complessivamente 283 cmc. d'urina. La densità che all'inizio della prova era di 1026 ha raggiunto un massimo di 1030.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. appena 54 cmc. La densità che all'inizio della prova era di 1030 è discesa dopo 90' a 1028 per ritornare poi alla fine della prova a 1030.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. appena 94 cmc. La densità, che all'inizio della prova era di 1028, è discesa a 1021-1022 in corrispondenza delle maggiori eliminazioni, per risalire a 1028 alla fine della prova.

Prova della fenolsulfoneftaleina. Eliminazione in 70': 45 %; in 2 h.: 55 %.

Costante ureica di Ambard: 0,104.

CASO IX. — D'A. F., di anni 54. Diagnosi: cirrosi epatica.

Nulla d'importante nell'anamnesi remota, non malaria, nè lue, è stato però accanito bevitore (sino a 5 litri al giorno)

L'attuale malattia cominciò circa tre anni or sono con aumento di volume dell'addome ed edemi agli arti inferiori per cui stette degente in Clinica per pochi giorni e ne fu dimesso migliorato. Continuò a casa per pochi altri giorni la cura (probabilmente iniezioni di diuretici mercuriali) e poi non avendo più disturbi riprese il tenore abituale di vita.

Da circa sei mesi ha incominciato a soffrire di emorroidi ed ha emesso spesso sangue rosso-vivo con le feci.

Da poco più di tre mesi ha incominciato a notare di nuovo aumento di volume dell'addome, edemi agli arti inferiori, contemporaneamente le urine sono diventate scarse e di colorito scuro ed ha avvertito anche una sensazione di tensione addominale.

V'è presenza di liquido libero nel cavo addominale con i caratteri chimici di transudato. Fegato notevolmente piccolo e di consistenza molto aumentata, milza notevolmente ingrandita e di consistenza molto aumentata. Liquido libero nel cavo pleurico destro con i caratteri chimici di transudato. Edemi agli arti inferiori.

Esame delle urine. Colore: giallo-carico; densità: 1032; albumina: tracce minime; pigmenti biliari: tracce; urobilina: in notevole quantità; urati amorfi, qualche leucocito, cellule di sfaldamento delle b. v. u.

Prova della diluizione. Su 1500 cmc. d'acqua ingeriti in una sola volta al mattino a digiuno ne ha eliminati in 4 h. appena 528 cmc. La massima eliminazione si è avuta dopo 120' dall'ingestione con soltanto 180 cmc. d'urina. La densità, che all'inizio era 1028, è discesa a 1004 in corrispondenza della massima eliminazione, poi è andata progressivamente aumentando raggiungendo 1021 alla fine della prova.

Prova della concentrazione. Sottoponendo il paziente a dieta secca per 12 h. egli ha eliminato complessivamente 460 cmc. d'urina. La densità che all'inizio della prova era di 1024 ha raggiunto un massimo di 1030.

Prova della diuresi frazionata in ortostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente (200 cmc. ogni mezz'ora) ne ha eliminati in 3 h. appena 155 cmc. La densità che all'inizio della prova era di 1024 è discesa progressivamente fino alla fine della prova quando ha raggiunto 1008.

Prova della diuresi frazionata in clinostatismo. Su 800 cmc. di acqua introdotti frazionatamente, come nella prova precedente, ne ha eliminati in 3 h. soltanto 142 cmc. La densità che all'inizio della prova era di 1028 è discesa progressivamente raggiungendo il minimo (1016) alla fine della prova quando si è avuta la massima eliminazione (37 cc.).

Prova della fenolsulfoneftaleina. Eliminazione in 70': 42,5 %; in 2 h.: 55 %.

Costante ureica di Ambard: 0,104.

Dalle urine dei soggetti che ho esaminati, oltre la presenza di urobilina e spesso anche di pigmenti biliari, sostanze che sono indice dell'esistenza di una lesione della cellula epatica; è risultato anche che la diuresi giornaliera di questi epatopatici è quantitativamente molto inferiore a quella normale, il peso specifico delle urine raggiunge molto spesso valori superiori a quelli normali, inoltre in quasi tutti i soggetti esaminati (casi 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 9°), vi è presenza di albumina, sia pure in piccole quantità ed in qualche soggetto (caso n. 6°) vi sono anche cilindri jalino-granulosi; tutti elementi questi proprio caratteristici di una alterazione della funzione del parenchima renale.

In quasi tutti i soggetti esaminati le prove funzionali istituite hanno dimostrato notevoli deficienze.

La prova della diluizione non ha dato valori normali in nessuno dei casi esaminati: in due soggetti (casi n. 3°-7°) è stata leggermente deficiente, in tutti gli altri casi è stata invece deficiente e talvolta perfino deficientissima. In alcuni di essi per i reni in quattro ore è passato appena un quarto ed in due soggetti (casi n. 4°-8°) anche meno di un quarto della quantità di liquido ingerito; inoltre le singole quantità di urina emesse sono state scarse e pressochè di uguale quantità; il peso specifico in generale è disceso a 1004-1001 in corrispondenza delle maggiori eliminazioni come avviene normalmente, ma a ciò non ha fatto seguito, nella maggioranza dei casi, il progressivo ritorno della densità ai valori normali entro 4 ore, cioè per la fine della prova, come si ha negli individui sani.

Ora poichè generalmente si ritiene che all'apparato glomerulare spetta

quasi tutta la secrezione dell'acqua, si potrebbe dedurre che nei soggetti da me esaminati l'apparato glomerulare funzionasse male.

La prova della concentrazione invece non ha fornito risultati molto concordi in tutti i soggetti esaminati. Infatti in due di essi (casi n. 1°-2°) è stata deficientissima, in altri due (casi n. 3°-4°) la densità ha raggiunto un massimo di 1022 partendo però da 1014, in altri tre (casi n. 5°-8°-9°) la densità ha raggiunto 1030, ma era partita da 1026-1028 nei primi due soggetti, da 1024 nel terzo; nei rimanenti due casi (6°-7°) infine questa prova ha dato risultati pressochè normali.

In generale quindi anche questa prova ha fornito valori anormali per difetto, dato che in condizioni normali la concentrazione dovrebbe salire di almeno 10-12 gradi.

Come in generale la incapacità a diluire le urine viene riportata ad una probabile alterazione dell'apparato glomerulare del rene, così la incapacità a concentrare suole riportarsi ad alterazioni localizzate prevalentemente all'apparato tubulare; il quale quindi può ritenersi anche leso nei soggetti da me esaminati sia pure in minor grado di quello glomerulare.

La prova della diuresi frazionata è stata in generale anche essa notevolmente deficiente (leggermente deficiente solo in qualche soggetto, il 3°) tanto in posizione ortostatica quanto in posizione clinostatica, maggiormente deficiente però in ortostatismo.

Ho potuto eseguire la prova della eliminazione della fenolsulfoneftaleina iniettata per via endomuscolare in sei soggetti, servendomi del Test P. S. P. alla fenolsulfoneftaleina per il saggio della funzionalità renale, di cui normalmente in 2 h. se ne elimina il 60-75 %, ed ho ottenuto in un soggetto (caso n. 5°) valori pressochè normali, in quattro (casi n. 2°, 7°, 8°, 9°) deficienti, in un (caso n. 1°) deficientissimi.

Complessivamente questa prova ha fornito valori deficienti come le altre prove.

Bisogna tener presente però nel valutare i dati della prova della fenolsulfoneftaleina che dalla permeabilità per una sostanza non si può concludere circa la permeabilità per tutte le altre e soprattutto dalla permeabilità per una sostanza eterogenea circa quella per tutte le sostanze urinarie abituali; per cui da alcuni abitualmente si ritiene che un buon risultato della prova della fenolsulfoneftaleina non è indice di una integrità renale ma soltanto di una sufficienza renale.

I valori della costante ureica di Ambard in nessuno dei miei casi sono stati normali. Essi infatti sono andati da un minimo di 0,0816 (caso n. 5°) ad un massimo di 0,128 (caso n. 1°), in tutti i casi quindi i valori della costante ureica sono stati superiori a quelli normali, ciò che è ritenuto comunemente come indice d'insufficienza renale.

Concludendo quindi la sindrome renale che ho riscontrato nei cirrotici epatici da me esaminati, sarebbe caratterizzata da deficiente diluizione, deficiente diuresi frazionata sia in ortostatismo che in clinostatismo (maggiormente però in ortostatismo), valori non perfettamente concordi per la concentrazione ma prevalentemente deficienti, modica deficienza della eliminazione della fenolsulfoneftaleina introdotta per via endomuscolare, valori su-

periori al normale della costante ureica di Ambard, presenza di piccole quantità di albumina nelle urine e talvolta anche di cilindri.

Questa sindrome è dovuta proprio al fegato leso od appartiene realmente al rene, ed in quest'ultimo caso è soltanto il riflesso renale della lesione epatica o è l'espressione di un vero cointeressamento del rene concomitante o consecutivo alla lesione epatica?

Non è facile una tale discriminazione, soprattutto per il fatto che fegato e rene intimamente collaborano nelle funzioni di eliminazione, ed in quel che è eliminato o trattenuto non è agevole stabilire ciò che appartiene all'uno e ciò che appartiene all'altro dei due organi. E la correlazione funzionale tra di essi è così stretta da giustificare pure la vicendevole compartecipazione loro nel decorso di ogni grave alterazione dell'uno o dell'altro come ha dimostrato anche recèntemente Travaglini.

Ad onta di tutto questo a me pare per quanto riguarda il ricambio idrico che le alterazioni da me riscontrate nei cirrotici non siano da attribuirsi totalmente ed esclusivamente al fegato, ma anche al rene specialmente per la sua parte corticale.

Se la deficienza dei risultati della prova della diluizione e della diuresi frazionata da me riscontrati, può metterci di fronte al dilemma che o l'acqua non arriva normalmente al rene o è lesa la permeabilità renale per l'acqua; i risultati della prova della concentrazione dimostrano chiaramente l'incapacità funzionale del rene e ci fanno agevolmente risolvere a carico del rene il dilemma cui ho dianzi accennato.

A maggior dimostrazione della deficienza del fattore renale nella oliguria dei cirrotici ho voluto studiare anche le modificazioni della prova della concentrazione in seguito ad epatoterapia.

Ho scelto la prova della concentrazione fra le tante prove di funzionalità renale in quanto essa è l'unica che non risente affatto, o risente soltanto poco, dello stato funzionale degli altri organi (specialmente del fegato) che presiedono al ricambio idrico, fornendoci l'indice dello stato funzionale dell'epitelio tubulare. Come epatoterapia avrei preferito la somministrazione orale di fegato crudo ma non essendo esso generalmente tollerato dai pazienti mi son dovuto servire della somministrazione di estratto epatico per via endomuscolare. Ho seguito contemporaneamente anche l'andamento della diuresi ma essa non ha subito che lievi aumenti.

Riporto qui brevemente i dati:

I) Caso I. — P. B.

Prova della concentrazione:

ore 8 elimina cc. — di urina con D. —
» 9 » » 21 » » » D. 1021
» 10 » » 12 » » » D. 1024
» 11 » » — » » » D. —
mangia un pasto asciutto.
ore 13 elimina cc. 40 di urina con D. 1024
» 15 » » 30 » » » D. 1024
mangia un pasto asciutto.
ore 17 elimina cc. 30 di urina con D. 1024
» 19 » » 35 » » » D. 1024

Prova della concentrazione dopo dieci giorni di epatoterapia:

ore 8 elimina cc. 60 di urina con D. 1024
» 9 » » 18 » » » D. 1024
» 10 » » 17 » » » D. 1026
» 11 » » 18 » » » D. 1028
mangia un pasto asciutto.
ore 13 elimina cc. 43 di urina con D. 1028
» 15 » » 34 » » » D. 1026
mangia un pasto asciutto.
ore 17 elimina cc. 35 di urina con D. 1028
» 19 » » 40 » » » D. 1028

II) CASO VIII. — P. M.

Prova della concentrazione:

ore 8 elimina cc. 100 di urina con D. 1026
» 9 » » 55 » » » D. 1026
» 10 » » 55 » » » D. 1028
» 11 » » 35 » » » D. 1028
mangia un pasto asciutto.
ore 13 elimina cc. 40 di urina con D. 1030
» 15 » » 55 » » » D. 1028
mangia un pasto asciutto.
ore 17 elimina cc. 70 di urina con D. 1030
» 19 » » 50 » » » D. 1030

Prova della concentrazione dopo cinque giorni di epatoterapia:

ore 8 elimina cc. 160 di urina con D. 1028
» 9 » » 12 » » » D. 1030
» 10 » » 75 » » » D. 1030
» 11 » » 16 » » » D. 1030
mangia un pasto asciutto.
ore 13 elimina cc. 22 di urina con D. 1028
» 15 » » 27 » » » D. 1030
mangia un pasto asciutto.
ore 17 elimina cc. 45 di urina con D. 1032
» 19 » » 55 » » » D. 1032

III) D. C. (Diagnosi: cirrosi epatica. In questa inferma non fu possibile eseguite tutte le altre prove di funzionalità renale prevedendo soltanto un breve periodo di degenza in Clinica).

Prova della concentrazione:

ore 8 elimina cc. 24 di urina con D. 1015
» 9 » » 43 » » » D. 1021
» 10 » » 30 » » » D. 1018
» 11 » » 35 » » » D. 1018
mangia un pasto asciutto.
ore 13 elimina cc 40 di urina con D. 1021
» 15 » » 60 » » » D. 1022
mangia un pasto asciutto
ore 17 elimina cc. 45 di urina con D. 1022
» 19 » » 65 » » » D. 1021

Prova della concentrazione dopo dieci giorni di epatoterapia:

ore 8 elimina cc. 54 di urina con D. 1021
» 9 » » 50 » » » D. 1015
» 10 » » 75 » » » D. 1018

» 11 » » 48 » » » D. 1021
mangia un pasto asciutto.
ore 13 elimina cc. 55 di urina con D. 1022
» 15 » » 62 » » » D. 1024
mangia un pasto asciutto.
ore 17 elimina cc. 140 di urina con D. 1021
» 19 » » 170 » » » D. 1018

Dai dati su riferiti risulta in modo evidente che la epatoterapia non ha modificato affatto la prova della concentrazione, ciò che indica che la deficienza di questa prova è da mettersi in rapporto con una disfunzione propria dell'epitelio tubulare del rene e non direttamente con la lesione epatica.

Queste ultime ricerche dimostrerebbero anche che la sindrome renale suddescritta non è proprio un riflesso della lesione epatica, non essendosi modificata affatto la prova della concentrazione con la epatoterapia che invece indubbiamente ha giovato ad attenuare gli effetti della lesione epatica; ma è piuttosto espressione di un vero e proprio cointeressamento del rene. Che un'alterazione renale esiste in questi epatopatici ce lo confermano infine anche i valori alti della costante ureica di Ambard, la presenza di albumina nelle urine e talvolta persino la presenza di cilindri, elementi questi che in generale sono proprio caratteristici di una lesione del rene.

In base a quanto ho or ora esposto, sicuramente dunque, nella cirrosi epatica, v'è una sindrome proprio renale a carico prevalentemente dei glomeruli e dei tubuli cioè della sostanza corticale, ciò che concorda perfettamente con quanto hanno anatomicamente riscontrato Gilbert e Villaret.

Ritengo inoltre che la sindrome renale suddescritta sia più che concomitante alla lesione epatica nel senso voluto da Abrami, d'ordine secondario a questa, perchè se il rene fosse stato sede di una lesione analoga a quella epatica avrei dovuto trovarne i segni corrispondenti, i segni cioè di una sclerosi renale come la poliuria, il peso specifico basso delle urine, l'albuminuria modica, la deficienza notevole del potere di concentrazione, il potere di diluizione normale, e nel sedimento delle urine scarsi globuli rossi e cilindri jalini-granulosi; reperto questo che nei casi da me esaminati è assolutamente mancato.

L'ipotesi di una lesione renale secondaria a quella epatica è la più ovvia e la più razionale. Oltre le anastomosi porto-renali che secondo, Gilbert e Villaret, farebbero risentire al rene la ipertensione portale, può invocarsi a favore di tale ipotesi l'azione nociva esercitata sugli elementi renali dai prodotti tossici che un fegato profondamente e diffusamente leso, come quello cirrotico, lascia sicuramente passare in circolo.

E difficile nei riguardi del ricambio idrico valutare la parte che spetta al fegato e quella che spetta al rene nell'effetto finale della eliminazione dell'acqua.

Alcuni attribuiscono al fegato, nei riguardi della regolazione del ricambio idrico dell'organismo, un'azione quasi esclusivamente meccanica, nel senso che esso, trovandosi per la sua posizione anatomo-fisiologica a cavaliere fra il circolo portale e quello generale, costituirebbe come una barriera contro l'invasione dell'acqua proveniente dall'intestino e tendente ad irrompere nel circolo generale ove la quantità d'acqua non potrebbe variare che in

limiti molto ristretti. Varrebbe a tal uopo un sistema di sbarramento nelle vene epatiche che, secondo Pick e Wagner, fa aumentare la pressione sanguigna nei rami della porta. La concezione della barriera epatica ha per base dati anatomici e prove fisiologiche. Infatti gli anatomici Arey e Simmonds hanno messo in evidenza la presenza di strati muscolari spessi formanti come dei veri e proprii anelli muscolari nelle vene sopraepatiche del cane e del gatto (animali carnivori). Le prove fisiologiche poggiano sul diverso comportamento dell'acqua che si ha nei carnivori e negli erbivori, essendo i primi provvisti di uno sbarramento epatico endovenoso, mentre i secondi no.

Cohnheim e Lichtheim hanno dimostrato infatti, che iniettando nella giugulare dei conigli (erbivori), che non hanno sbarramento epatico, una quantità di liquido tre volte superiore alla loro massa sanguigna totale, si ha edema polmonare mortale; mentre nei cani (carnivori) che hanno sbarramento epatico, il fegato diventa enorme, dalla sua superficie trasudano goccie di liquido, tutti gli organi in rapporto con la circolazione portale si congestionano, appare ascite.

Bisogna tener conto però che queste esperienze a causa della loro violenza, producendo una vera inondazione dell'organismo (Violle) potrebbero non costituire una prova molto precisa del funzionamento dello sbarramento epatico.

Ma le ricerche farmacodinamiche di Pick e dei suoi collaboratori hanno messo in evidenza la realtà fisiologica dello sbarramento epatico ed anche dimostrato che l'eccitazione del vago ne provoca la chiusura e quella del simpatico ne provoca invece l'apertura.

Una ingegnosa esperienza di Baer e Rossler viene a confermare questi risultati: quando la barriera epatica veniva chiusa dall'istamina, la perfusione fatta nel senso della circolazione dava luogo ad un aumento di volume del fegato, la perfusione fatta in senso inverso non modificava per niente al contrario il suo volume.

Nella razza umana non si sono constatati dei dispositivi analoghi a quelli descritti per gli animali carnivori. Tuttavia Elias e Teller hanno dimostrato degli ammassi di fibre liscie nelle parti terminali dei grossi tronchi sopraepatici. Popper ha stabilito anche che contrariamente alle affermazioni di Pfuhl, le fibre muscolari non fanno completamente difetto nelle pareti delle vene sovra-epatiche dell'uomo. Inoltre Popper ha dimostrato, mediante delle ricostruzioni minuziose, che per il modo di cambaciamento a mo' d'imbuto delle piccole vene a pareti sottili nella parete spessa dei vasi di più grosso calibro si ha un vero dispositivo sfinterico; e conclude che l'insieme di queste formazioni può metter capo ad una barriera considerevole della circolazione sanguigna, senza che tuttavia questa abbia l'evidenza e l'importanza dei fatti dello stesso ordine riscontrati sul cane.

Altri invece, specialmente della Scuola Francese, come Gilbert e Villaret, fanno dipendere la sintomatologia renale dei cirrotici epatici dalla ipertensione portale e propriamente da una alterazione dell'assorbimento dell'acqua da parte della mucosa intestinale, dato che questo assorbimento viene regolato dalla tensione portale e dal ritardo del passaggio intraepatico dell'acqua. E Villaret sarebbe riuscito a determinare sperimentalmente nei cani una opsuria tipica mediante delle legature progressive e sclerosanti della vena-

porta o delle sue branche, opsuria che non si produceva od era soltanto lieve, in seguito alla legatura della cava. In contrasto con tale ipotesi stanno i reperti di edemi e di oliguria negli itterici, durante coliche epatiche... (Adler ed altri) ed il fatto che negli epatopazienti l'idremia dopo ingestione di acqua è particolarmente alta e duratura e si manifesta con la stessa rapidità che nei soggetti normali, per cui l'ipotesi di un rallentato assorbimento o di uno sbarramento epatico mal si accorderebbe con tali fatti (Pellegrini). Cabrini pensa che il meccanismo con cui avviene la ritenzione dell'acqua nel caso dei cirrotici o in quello degli itterici o nelle coliche epatiche possa essere diverso nel senso che nel primo caso l'acqua assorbita, non trovando il fegato disposto ad accoglierla in deposito ed a regolarne l'afflusso al piccolo circolo e quindi nella circolazione generale per le sue condizioni anatomiche che ne impediscono il funzionamento della « Lebersperrevorrichtung » secondo Pick e Molitor, sarebbe costretto a passare nel sangue dove resterebbe più a lungo che nei soggetti normali. Ma è difficile spiegare perchè, coll'aumento dell'idremia, si abbia una diuresi più rallentata o più ridotta. Nel secondo caso si potrebbe invocare la mancanza dell'azione dell'ormone diuretico, che secondo Pick e Wagner, Lampe, Glaubach ed altri, si troverebbe nel fegato degli individui normali.

Da tutte queste esperienze sia anatomiche che fisiologiche sembra che si possa concludere per l'esistenza di uno sbarramento epatico, che avrebbe il compito di regolare l'immissione dell'acqua nel sangue. Oltre a ciò v'è chi, come Molitor, Pick, Wagner,... ritiene che la regolazione del ricambio idrico avvenga nel fegato non soltanto per via meccanica, ma anche per influenze ormonali.

Molteplici esperienze di Molitor e Pick, di Agnoli, di Lamson e Roca, di Landau e von Pap, fatte con la fistola di Eck dimostrano concordemente che quando si esclude il fegato dalla circolazione generale e per conseguenza si elimina l'ostacolo del meccanismo di chiusura di cui ho detto prima, l'acqua somministrata per bocca si elimina rapidamente per i reni; mentre nei cani con fistola di Eck rovesciata la diuresi da prima si riduce e non risente più nè gli stimoli eccitatori dell'urea, nè quelli inibitori della pituitrina; ed il ristabilirsi delle reazioni normali dopo alcune settimane depone contro la natura meccanica, emodinamica, delle modificazioni post-operative della diuresi. È per questi dati sperimentali che Molitor e Pick ritengono che il fegato abbia una doppia importanza nei riguardi della diuresi: una meccanica per sbarramento venoso che regolerebbe la concentrazione sanguigna e la diuresi acquosa; l'altra ormonica che modificando cioè l'idratazione dei tessuti, concorrerebbe effettivamente nel ricambio acquoso di tutto l'organismo. Il Laube ammette che il fegato elabori un ormone, il quale fa aumentare la capacità dei tessuti a fissare acqua e quindi per conseguenza fa diminuire la diuresi. Roger ha dimostrato che i prodotti autolitici provenienti da un fegato leso sono dotati di una proprietà inibitrice sulla diuresi acquosa, probabilmente agendo non solo sulla funzione renale ma anche sopra i tessuti e gli umori, sull'equilibrio acido-basico e salino, e sul coefficiente lipocitico, modificando così l'idrofilia colloidale cioè il potere che umori e tessuti hanno di assorbire e ritenere acqua ossia di imbibirsi. A questa ipotesi di una azione ormonica del fegato fornirebbero appoggio da una parte l'os-

servazione di notevole oliguria nelle affezioni gravi del fegato (cirrosi epatica, avvelenamento, da fosforo...) e diminuzione delle urine fino alla loro scomparsa in seguito alla epatectomia (Mann, Magath) e dall'altra i sensibili vantaggi per la diuresi raggiungibili con la opoterapia epatica.

Invece s'orientano nettamente verso lo studio di un determinato disquilibrio fisico-chimico le esperienze di Stelson il quale mette in evidenza come le albumine hanno un'importanza notevole nel metabolismo idrico. Negli stati epatici che provocano iperglobulinemia compaiono ritenzioni di acqua, mentre eliminazioni di acqua in eccesso si hanno in tutti gli stati epatici che si accompagnano con iperalbuminemia.

Questa perturbazione dell'equilibrio delle albumine sanguigne, sulla quale hanno principalmente insistito Abrami e Wallich, Violle, Pellegrini ed altri è analoga a quella che si osserva anche in altre condizioni morbose e specialmente nelle nefrosi. Essa è costituita dall'inversione del rapporto serine-globuline che è il più spesso inferiore a 0,7 per una ipoalbuminemia frequente, donde una diminuzione della pressione osmotica delle proteine.

Infine il fegato è anche un'importante organo di formazione e di deposito di urea; e noi sappiamo come una produzione insufficiente di urea, che è ottimo diuretico, possa determinare disturbi dell'eliminazione dell'acqua e dei cloruri e favorire così la comparsa degli edemi e dell'ascite.

In questi ultimi anni il Mejer-Bisch, in base a queste ampie risultanze della letteratura sull'argomento, ribadendo ciò che già altri avevan detto, ha asserito che già nelle affezioni lievi del fegato si può mettere in evidenza una deviazione dalla norma del ricambio idrico e minerale, e tanto più nelle affezioni gravi. I fenomeni di alterato ricambio sono stati riscontrati si può dire in quasi tutte le affezioni epatiche acute e croniche, in grado differente secondo lo stadio della malattia. Secondo Mejer-Bisch, Adler, Pellegrini, Pozzi ed altri la prova di Volhard nei malati di fegato, e la oliguria, la ospuria e la isostenuria rilevate sono da attribuirsi piuttosto al fegato anzichè al rene.

In conclusione non si può negare che il fegato ha una complessa importanza per il ricambio idrico, per la funzione di riserva idrica assieme ai muscoli ed al connettivo sottocutaneo, per la regolazione del passaggio di acqua nel sistema delle vene sopra-epatiche, per l'intervento nell'equilibrio elettrolitico e nella pressione colloido-osmotica del sangue, per l'escrezione dell'acqua contenuta nella bile, forse anche mediante il suo ricco sistema reticolo-endoteliale ed una probabile secrezione ormonica.

Siccome nella sindrome renale che io ho rilevato nei miei epatopazienti qualche cosa (deficiente potere di concentrazione rimasto invariato anche dopo epatoterapia, valori alti della costante ureica di Ambard, costante presenza di albumina nelle urine e talvolta di cilindri jalini-granulosi) appartiene sicuramente al rene, mentre qualche altra può appartenere al rene e al fegato, è lecito supporre che anche di questa ultima una certa parte possa essere dovuta al rene.

Ho studiato per questo anche come si modifica comparativamente nei cirrotici la diuresi in seguito a somministrazione di diuretici xantinici e di diuretici mercuriali, utilizzando la diversità del loro meccanismo d'azione, giacchè i primi sono più direttamente diuretici renali, mentre i mercuriali hanno azione mista, ed oltre a stimolare l'epitelio renale agiscono anche sui

proteidi del sangue e dei tessuti, disimbibendo questi ultimi e producendo così idremia e cloremia che sono condizioni favorevoli per la diuresi.

Come diuretico xantinico mi son servito della teobromina, e ne ho somministrato un grammo al giorno e per tre giorni di seguito; come diuretico mercuriale ho preferito il tachidrolo praticandone una iniezione endomuscolare di un cmc. in giorni alterni.

Ho fatto queste ricerche in cinque cirrotici, dei quali avevo studiato in precedenza la funzionalità renale. Durante tutto il periodo di queste ricerche essi introducevano nelle ventiquattro ore una quantità costante di liquido. Dopo aver provato l'azione di un diuretico aspettavo che i valori della diuresi ritornassero al grado iniziale prima di provare l'altro diuretico, allo scopo di evitare la somma degli effetti.

Per ovvie ragioni queste prove non sono state eseguite nè in vicinanza delle paracentesi, nè quando l'andamento della diuresi giornaliera indicava un periodo di eliminazione di edemi.

Riporto qui in succinto i risultati ottenuti:

Caso I. — P. B.	diuresi giornaliera	305-420 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	450-510 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	1600-3500 cc.
Caso II. — M. G.	diuresi giornaliera	975-1400 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	1000-1800 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	1450-2000 cc.
Caso III. — B. F.	diuresi giornaliera	530-750 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	600-830 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	800-1100 cc.
Caso IV. — P. M.	diuresi giornaliera	500-700 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	500-600 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	500-800 cc.
Caso V. — T. V.	diuresi giornaliera	700-1000 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	900-1000 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	1500-2000 cc.

Dai risultati su riportati può dedursi che la teobromina ha migliorato soltanto di poco la quantità della diuresi, mentre i diuretici mercuriali l'hanno notevolmente migliorata. Fa eccezione il caso n. 4, nel quale non si è quasi avuta alcuna modificazione della diuresi tanto con la teobromina quanto col tachidrolo. In questo soggetto neanche col Novasurol si è potuto ottenere niente, soltanto col Neptal si è avuto un modico miglioramento.

Contemporaneamente ho voluto studiare anche in alcuni soggetti normali il comportamento della diuresi in seguito alla somministrazione dei medesimi diuretici e con le stesse modalità adoperate per gli epatopatici.

Ne riassumo qui brevemente i risultati:

Caso I. — L. F.	diuresi giornaliera	1400-1500 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	1460-1700 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	2000-2200 cc.
Caso II. — R. B.	diuresi giornaliera	1200-1400 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	» »	1000-1700 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	» »	1550-2550 cc.

Caso III. — L. L.	diuresi giornaliera		1050-1320 cc.
Durante la somministrazione di teobromina	»	»	1300-1700 cc.
Durante la somministrazione di tachidrolo	»	»	1600-2100 cc.

Anche nei soggetti normali, quindi, analogamente a quanto ho osservato nei cirrotici, i diuretici renali xantinici fanno aumentare la diuresi ma soltanto di poco, mentre i diuretici mercuriali la fanno notevolmente aumentare. L'unica differenza consiste in ciò che, mentre nei cirrotici ad ogni iniezione di diuretico mercuriale segue un notevole aumento della diuresi, nei soggetti normali invece solo in seguito alla prima iniezione di diuretico mercuriale si ha un notevole aumento della diuresi, mentre invece in seguito alle iniezioni successive l'aumento si fa sempre più lieve.

Il differente comportamento si spiega col fatto che nei cirrotici epatici per l'alterato ricambio idrico vi è una maggiore quantità di acqua nei tessuti che negli individui normali; per cui nei primi a differenza che nei secondi, non è facile esaurire tutte le riserve idriche.

Da queste ricerche si può dedurre quindi che il notevole aumento della diuresi ottenuto negli epatopatici col diuretico mercuriale in confronto al modestissimo aumento ottenuto col diuretico xantinico è da mettersi in rapporto non solo col diverso meccanismo d'azione dei due diuretici ma bensì anche con la diversa intensità d'azione esplicata a dose terapeutica.

Il notevole aumento della diuresi ottenuto negli epatopatici con la somministrazione di diuretici mercuriali non dimostra che le alterazioni del ricambio dell'acqua presentate da questi ammalati sono esclusivamente in rapporto con la lesione epatica, dato che un analogo notevole aumento della diuresi può ottenersi, con gli stessi farmaci, anche nei soggetti normali.

Concludendo quindi nei cirrotici epatici esiste una sindrome di deficienza renale caratterizzata da: deficiente diluizione, deficiente diuresi frazionata sia in ortostatismo che in clinostatismo (maggiormente in ortostatismo), deficiente potere di concentrazione, lieve deficienza di eliminazione della fenolsulfoneftaleina introdotta per via endomuscolare, aumento dei valori della costante ureica di Ambard, costante piccola quantità di albumina nelle urine, presenza talvolta di cilindri. Detta sindrome, indice di un'alterazione renale, è probabilmente dovuta ad una lesione di ordine secondario a quella epatica.

RIASSUNTO.

In nove ammalati di cirrosi epatica l'A. ha studiato i sintomi renali specialmente attraverso l'esame delle urine, la prova della diluizione, della diuresi frazionata in ortostatismo ed in clinostatismo, della concentrazione, della eliminazione della fenolsulfoneftaleina, della costante ureica di Ambard. Dai risultati ottenuti egli ritiene che nei cirrotici epatici esiste anche una sindrome di deficienza renale secondaria alla lesione epatica e subordinata a questa, caratterizzata da deficiente diluizione, deficiente diuresi frazionata sia in ortostatismo che in clinostatismo, deficiente concentrazione, modica deficienza della eliminazione della fenolsulfoneftaleina, valori alti della costante ureica di Ambard, piccola quantità di albumina nelle urine.

L'A. ha visto anche che la deficienza del potere di concentrazione non si

modifica in seguito ad epatoterapia, ciò che confermerebbe la esistenza di una lesione propria del rene.

Infine ha studiato anche comparativamente l'azione dei diuretici xantinici e dei diuretici mercuriali sulla diuresi nei cirrotici epatici e nei soggetti normali ed ha visto che mentre i diuretici xantinici producono soltanto un modico aumento della diuresi, i diuretici mercuriali producono invece un aumento intenso di essa in ambedue i gruppi di soggetti esaminati, ciò che sarebbe in rapporto non solo col diverso meccanismo d'azione dei due gruppi di farmaci ma anche con una loro diversa intensità d'azione.

BIBLIOGRAFIA.

1) Abrami P. *Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques. Essai d'interpretation pathogénique.* Revue Méd.-Chir. des Mal. du foie, du pancreas et de la rate, 1932, n. 2.

2) Adler. *Der Einfluss der Leber auf die Wasserhauscheidung.* Klin. Woch., 1923.

3) Bisbini. *Osservazioni sul ricambio idrico degli epatici.* Athena, 1933.

3-bis) Cabrini. *Contributo allo studio delle epatiti craniche (sulla funzionalità epatica e specialmente sul ricambio idrico).* Archivio di Patologia e Clinica Medica, 1933.

4) Cernezzi. *Il fegato nel ricambio idrico.* Gazzetta delle Cliniche e degli Ospedali, 1932.

5) Ferrannini A. *La sindrome renale nella cirrosi epatica (nota preventiva).* Bollettino dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933.

6) Ferrannini L. *La crioscopia delle urine e del liquido ascitico nelle malattie di fegato.* La Clinica Medica Italiana, 1903.

7) Ferrannini L. *Diuresi e diuretici. Esame e valutazione dei fattori extra-renali.* Relazione al XXXIV Congresso della Soc. It. di Medicina Interna, 1929.

8) Gilbert et Villaret. *Les troubles de la diurese dans les affections hépatiques.* Comunication au XIIe Congrès français de médecine, Lyon, 1911.

8-bis) Gilbert et Villaret. *Les modifications du débit urinaire au cours des maladies du foie.* Paris Médical, 1912.

9) Gouget. *De l'influence des maladies du foie sur l'état des reins.* Paris, Steinheil éd., 1895.

10) Labbé et Violle. *Métabolisme de l'eau.* Masson, 1927.

11) Parturier et Delalande. *Les altérations rénales dans les maladies du foie.* La Vie Médicale, 1932.

12) Pasteur Vallery-Radot et Deron. *Essai de classification des principaux genres d'hépatonéphrite.* Bulletin Médicale, 1931.

13) Pellegrini. *Studio clinico di alcune modificazioni del sangue e della diuresi dopo introduzione di acqua nell'organismo. I rapporti fra idremia e diuresi.* Archivio di Patologia e Clinica Medica, 1931.

14) Pollitzer und Stolz. *Ueber eine Novasurolprobe zum Nachweis des Einflusses der Leber auf den Wasserhaushalt.* Klin. Woch., 1924.

15) Pollitzer, Stolz und Brill. *Ueber den Einfluss der Leber und der Lunge auf den Wasserhaushalt.* Ibid., 1924.

16) Pozzi. *La prova dell'acqua nella diagnostica funzionale del fegato.* Policlinico, Sezione Medica, 1931.

16-bis) Travaglini. *Funzionalità epato-renale nella chirurgia del fegato e delle vie biliari e nella chirurgia delle vie urinarie.* Atti del Congr. Soc. It. Urol., 1931.

17) Villaret. *Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques.* Thèse de doctorat, Paris, Steinheil, 1906.

18) Villaret. *Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques.* Tribune Médical, 1907.

19) Villaret et Bénard. *Les troubles du metabolisme de l'eau chez les hépatiques.* Progrès Médical, 1927.

20) Villaret, Justin Besançon et Fauvert. *Le rôle mécanique du foie dans le transit de la repartition organique de l'eau. « L'insuffisance renale ».* Masson, éd., 1933.

21) Violle. *Les facteurs généraux d'hydratation de l'organisme et le rôle du foie dans le metabolisme de l'eau.* Presse Médicale, 1930.

II.

Istituto di Patologia Speciale Medica Dimostrativa della R. Univ. di Pisa
Direttore: Prof. C. Lotti.

Ricerche cliniche sull'azione ipoglicemizzante della secretina vegetale.

Dott. Domenico Beggi - Dott. Luigi Dettori.

Bayliss e Starling nel 1902 dimostrarono nel duodeno la presenza di una sostanza da loro chiamata secretina, capace di agire sulla secrezione gastrica e pancreatica. Questa sostanza è contenuta nella mucosa dell'intestino tenue come pro-fermento (pro-secretina) il quale per mezzo degli acidi viene attivato a secretina.

Edkins dimostrò parimenti la pro-secretina nell'epitelio della mucosa pilorica. La secretina è dimostrabile in tutte le classi di vertebrati ed è in tutti la stessa.

Pariset, Mellanby, Delezenne con l'iniezione endovenosa e sottocutanea di detta secretina non riuscirono a provocare modificazioni del tasso glicemico.

Abelous, Soula, Lambert, Hermann notarono iperglicemia transitoria seguita da modesta ipoglicemia.

Troteano, Oehme, Wimmers, Penau, Simonnet, Novao Santos, Fieschi, Takacs, riscontrarono modificazioni della curva glicemica tanto nell'animale come nell'uomo sano e diabetico. Come hanno dimostrato La Barre e Still, Shpiner, Kloster, Orewyer, questa discordanza di risultati è stata attribuita alle impurità della secretina. Dalle ricerche eseguite è risultato che la secretina non sempre veniva privata delle sostanze vasodepressive specialmente dell'istamina, la quale come è noto produce considerevole iperglicemia cui fa seguito un rapido ritorno ai valori normali (Chambers, Thompson, Monteleone, Carusi).

Parson avrebbe riscontrato nella secretina non purificata una percentuale di istamina del 2 ‰. Tale constatazione ha indotto qualche studioso (Popielski, Takacs, Guggenhein) a identificare la secretina con l'istamina. Ulteriori studi del Bayliss e dello Starling, del Dixon, dell'Hamill, del Divry, dello Stepp, del Luckhardt, del Barlow, del Veaver, del Koch, hanno dimostrato che secretina e istamina sono due sostanze nettamente differenti.

Lo Zunz e il La Barre impiegando secretina depurata e cioè privata delle sostanze a potere ipotensivo (istamina) hanno potuto documentare il suo alto potere ipercrinico dotato, contrariamente ai risultati di Pariset, di azione ipoglicemizzante.

Eisenhardt, van Ewryk, Tennenbaum, Kisseleff, Kotzarenko, Schwitzer, Dobroff, Schnriza, trovarono abbondante secretina nelle piante della famiglia delle chenopodiacee e specialmente negli spinaci e dimostrarono che l'iniezione sottocutanea e endovenosa di tale sostanza è capace di provocare notevole secrezione gastrica e pancreatica.

Bickel arricchì ed integrò questi primi risultati sperimentali con ulteriori ricerche con l'intento di accertare se la secretina di spinaci era capace di agire sulla secrezione gastrica senza l'intervento del sistema nervoso.

Dalle sue ricerche sperimentali risulta che se ad un cane con fistola gastrica e con fondo cieco gastrico (praticato col metodo di Pawlow) viene somministrata per via sottocutanea una dose di estratto corrispondente a 3-5 gr. di spinaci secchi si inizia nell'animale in esperimento, dopo 15-20 minuti dall'iniezione, una secrezione da parte della mucosa gastrica, che persiste per circa 4 ore e raggiunge il massimo tra 1/2 ora, 1 ora dopo l'iniezione.

Il secreto ottenuto è succo gastrico con tutti i suoi elementi caratteristici: acido cloridrico, pepsina, lab-fermento. Dopo una iniezione endovenosa di tale estratto, la secrezione si inizia dopo pochi minuti e nello stesso tempo si ha abbondante produzione di succo pancreatico.

Quello che differenzia la secretina di spinaci dalla pilocarpina, sempre secondo Eisenhardt, è in primo luogo il fatto che la secretina non produce secrezione che per via sottocutanea o endovenosa e poi che la sua azione rimane esclusivamente limitata alla mucosa gastrica e al pancreas. Data questa azione elettiva della secretina di spinaci, azione a cui si può al più paragonare quella della secretina duodenale di Bayliss e Starling, sorge la questione se la secretina di spinaci sia capace di influire oltrechè sulla secrezione esterna del pancreas anche nella secrezione interna di questa ghiandola.

A questo riguardo Eweyk, ha potuto concludere dall'insieme delle sue ricerche, quanto segue:

1) gli spinaci contengono una sostanza che produce secrezione gastrica e pancreatica;

2) gli estratti di spinaci allestiti con particolari procedimenti di tecnica, hanno presentato la particolarità di neutralizzazione l'azione iperglicemizzante di piccole dosi di adrenalina. I preparati di spinaci hanno questa proprietà a patto che non vengano riscaldati oltre una temperatura di 103°. Ad una temperatura di 140° essi perdono anche la proprietà di provocare secrezione gastrica e pancreatica;

3) la secretina, sempre secondo detto Autore, non produce secrezione che per via sottocutaneo-endovenosa.

A queste ricerche seguirono gli esperimenti di Kan-ichi Schimizu che riuscì a dimostrare che gli spinaci contengono « secretine » capaci di stimolare la secrezione pancreatica. Al cane eterizzato e laparatomizzato venne strettamente legato il piloro, aperto il duodeno e fissato nel dotto pancreatico inferiore un capillare di vetro che fu posto in posizione esattamente orizzontale allo stesso livello del pancreas. Per 24 h. l'animale era stato tenuto a digiuno. Dal dotto pancreatico prima dell'iniezione di secretina vegetale, non si aveva fuoriuscita di liquido: 1/2 h. dopo l'iniezione si verificava una netta secrezione pancreatica.

Più tardi Haug, in esperimenti praticati su 27 soggetti, somministrando zuppa di spinaci, ha ottenuto notevole aumento dei valori di HCl libero e combinato nello stomaco. L'aumento dell'acido cloridrico e della secretina in toto è stato meno pronto nell'iper- che nell'ipo- e normocloridria. La titolazione dell'acidità del succo gastrico fatta col metodo del Sahli confermò aumento effettivo dell'HCl.

Horwitz somministrando per via orale estratto di spinaci preparato se-

condo il metodo di Von Eweyk e Tennenbaum, mediante sondaggio gastrico frizionato, ha riscontrato una forte azione sulla secrezione gastrica con aumento dell'HCl. Con la stessa qualità di estratto di spinaci, riscaldata per parecchie ore a 140° e privato quindi della secretina (Von Eweyk), ha ottenuto gli stessi risultati. Quest'azione è stata spiegata non come un effetto della secretina, ma è condizionata dal suo contenuto in saponine. Dopo l'introduzione dell'estratto di spinaci, privato della secretina, direttamente nel duodeno, non si aveva secrezione. Questa avveniva se l'estratto di spinaci non veniva riscaldato oltre una temperatura di 103°. Nella applicazione intraduodenale si tratta esclusivamente di un effetto della secretina (Horwitz).

Data questa benefica azione della secretina vegetale sulla secrezione gastrica e pancreatica e dopo le ricerche di Boattini e Conti sull'influenza dell'HCl sulla glicemia e ben sapendo come il diabetico presenti spesso ipo-anacloridria (25 ‰ Joslin, 32 ‰ Wiechman e Elzas) ci è apparso non privo di interesse saggiare l'azione della secretina vegetale sul tasso glicemico.

Kan-ichi Schimizu, Hirata, Eisenhardt, Kisseleff, contrariamente a Haug e Horwitz hanno negato l'azione della secretina somministrata per via orale.

Il primo compito che ci siamo proposti è stato quello di vedere se con la somministrazione di secretina per os era possibile esercitare qualche influenza sul tasso glicemico di individui diabetici di diversa gravità, mantenuti a un tipo costante di dieta. Le nostre ricerche vennero eseguite in 9 diabetici.

Il dosaggio del glucosio venne eseguito col metodo di Lorber e per le nostre ricerche ci siamo serviti del preparato Sekretin che è un estratto di spinaci. Di detta sostanza venivano somministrate 80 gocce sciolte in 50 cc. d'acqua, al mattino a digiuno.

CASISTICA CLINICA.

OSSERVAZIONE I. — C. Nelusco, anni 25, celibe, impiegato, da Pisa.

Nulla di notevole nel gentilizio. È stato sempre bene fino al 15 novembre 1931, epoca in cui cominciò ad avvertire astenia, sete e fame intensa, poliuria. Esaminate le urine fu riscontrata glicosuria. Fino ad oggi ha eseguito varie cure, compresa una intensa cura insulinica. Ritorna alla nostra osservazione il 2 gennaio 1934. Negativo l'esame a carico degli organi interni Pmx. 140, Pn 70, orine 1800 cc., Ps. 1032; glicosuria 10 ‰; acetone e acido diacetico assenti.

Curva glicemica: a digiuno 2,70 ‰; 1/2 h. dopo la somministrazione di 80 gocce di secretina 2,34 ‰; 1 h. dopo 2,28 ‰; 2 h. dopo 2,14 ‰; 3 h. dopo 2,20 ‰; 4 h. dopo 2,20 ‰.

OSSERVAZIONE II. — P. Marino, di anni 23, coniugato con prole, commerciante, da Pisa.

Nulla di notevole nei precedenti ereditari e personali. Ha goduto buona salute fino ai primi di gennaio del 1932. In tale epoca cominciò ad avvertire senso di astenia, fame e sete intensa, con poliuria (circa 6 litri nelle 24 h.). Venne allora constatata glicosuria, per cui fu sottoposto a cura adeguata. La mattina del 13 marzo venne ricoverato d'urgenza nel nostro Istituto per coma diabetico. Sottoposto ad una intensa cura insulinica e di alcalini si riprese dal coma e dopo circa due mesi di degenza venne dimesso. Torna alla nostra osservazione ai primi di dicembre 1933. Non si riscontra nulla di notevole a carico dei vari organi. Pmx. 130, Mn. 60. Quantità orine 2100, Ps. 1024. Glicosuria 12,6 ‰; acetone, tracce. Ac. diacetico assente.

Curva glicemica: A digiuno 3,20 ‰; Dopo 1/2 h. dall'ingestione di gocce 80 di secretina 3,40 ‰; dopo 1 h. m. 3,20 ‰; dopo 2 h. 3,12 ‰; dopo 3 h. 2,70 ‰; dopo 4 ore 2,90 ‰.

OSSERVAZIONE III. — G. Gemma, di anni 64, da Pisa.

Tbc. nel gentilizio. Prima gravidanza interrotta al 3° mese con esito in aborto. Altre due condotte a termine espletatesi con parto distocico per viziatura pelvica. Ha goduto buona salute fino a 3 mesi or sono, epoca in cui cominciò ad avvertire senso di pirosi gastrica, astenia, facile esauribilità al lavoro, polidipsia, poliuria. Un sanitario riscontrò glicosuria. A questa sintomatologia si è aggiunta negli ultimi tempi cefalea prevalentemente frontale in rapporto con l'ingestione dei cibi. Nulla di notevole agli organi interni. Pr. Mx. 160, Mn. 80. Quantità orine 1630. Ps. 1026. Glicosuria 13,8 ‰. Acetone e acido diacetico assenti.

Curva glicemica: Glic. a digiuno 1,60 ‰; dopo 1/2 h. dall'ingestione di 80 gocce di secretina 1,56 ‰; dopo 1 h. 1,48 ‰; dopo 2 h. 1,46 ‰; dopo 3 h. 1,40 ‰; dopo 4 h. 1,32 ‰.

OSSERVAZIONE IV. — F. Olimpia, di anni 63, coniugata, con prole, da Pisa.

Nulla di notevole nel gentilizio. A 30 anni ha subito un intervento con asportazione di polipi uterini. È stata sempre bene fino al 12-IX-1932. In questa epoca cominciò ad avvertire dolori assai vivi che partendo dalla regione lombare D. si estendevano alla regione posteriore della coscia, laterale della gamba dorsale del piede. Poco tempo dopo avvertì astenia, polidipsia, poliuria; un sanitario riscontrò glicosuria. Una cura appropriata migliorò in un primo tempo la sintomatologia. Da tre mesi i dolori all'arto D. sono ricomparsi e con maggiore intensità. Entra nel nostro Istituto per le cure del caso. Negativo l'esame viscerale. Pr. Mx. 170, Mn. 90. Quantità orine 1700. Ps. 1025: Glicosuria 2 ‰. Acetone e acido diacetico assenti.

Curva glicemica: Glicemia a digiuno 1,45 ‰; dopo 1/2 h. dall'ingestione di 80 gocce di secretina 1,40 ‰; dopo 1 h. 1,34 ‰; dopo 2 h. 1,20 ‰; dopo 3 h. 1,04 ‰; dopo 4 h. 1 ‰.

OSSERVAZIONE V. — I. Virginia, di anni 65, da Marina di Pisa.

Nulla nel gentilizio. Nulla di notevole nell'anamnesi remota. Entrata in menopausa a 54 anni. Cominciò allora ad avvertire fenomeni vasomotori, sete intensa, poliuria. Un sanitario riscontrò glicosuria e acetonuria. Non ha seguito mai cure fino al 1930, epoca in cui fu ricoverata nel nostro Istituto per 15 giorni. Nell'agosto del 1933 riporto una ferita lacero contusa alla regione occipitale da cui è guarita in circa sei giorni. Residuò confusione mentale ed insonnia. Ha accusato e accusa attualmente ronzio agli orecchi. Persistendo questa sintomatologia viene ricoverata nel nostro Istituto dove entra il 9-VII-1933. Negativo l'esame a carico degli organi interni. Pr. Mx. 180, Mn. 90. Quantità orine 1580. Glicosuria 10,8 ‰. Acetone e acido acetico assenti.

Curva glicemica: Glicemia a digiuno 1,28 ‰; dopo 1/2 h. dall'ingestione di 80 gocce di secretina 1,24 ‰; dopo 1 h. 1,20 ‰; dopo 2 h. 1,12 ‰; dopo 3 h. 1,12 ‰; dopo 4 h. 1,08 ‰.

OSSERVAZIONE VI. — F. Giovanni, di anni 45, coniugato, con prole, da B. S. Giuliano.

Padre vivente e diabetico da 15 anni. È stato sempre bene fino al dicembre del 1933, epoca in cui ha riportato una ferita lacero-contusa alla mano. D. Un esame di orine allora praticato rivelò glicosuria. In questi ultimi tempi ha cominciato ad accusare disturbi visivi diagnosticati da uno specialista come retinite centrale. Il 22-II-1934 viene alla nostra osservazione. Normali gli organi interni. Pr. Mx. 150, Mn. 70. Orine 1490. Ps. 1028. Glicosuria 17 ‰. Acetone e acido diacetico assenti.

Curva glicemica: Glicemia a digiuno 2 ‰; dopo 1/2 ora dall'ingestione di 80 gocce di secretina 1,82 ‰; dopo 1 h. 1,68 ‰; dopo 2 h. 1,60 ‰; dopo 3 h. 1,56 ‰; dopo 4 h. 1,48 ‰.

OSSERVAZIONE VII. — N. Maria, di anni 57, coniugata, da Casciana Alta.

Nulla di notevole nel gentilizio. Ha avuto reumatismo articolare all'età di 32 anni. Da un anno ha notato deperimento, astenia. A questa sintomatologia si è aggiunto in questi ultimi tempi polidipsia, poliuria. A carico del cuore segni di chiara insufficienza mitralica. Negativo l'esame a carico degli altri organi interni. Pr. Mx. 160, Mn. 70; quantità orine 1580. Ps. 1023. Glicosuria 3 ‰. Acetone e acido diacetico assenti.

Curva glicemica: glicemia a digiuno 1,50 ‰; dopo 1/2 h. dall'ingestione di 80 gocce di secretina 1,50 ‰; dopo 1 h. 1,45 ‰; dopo 2 h. 1,40 ‰; dopo 3 h. 1,32 ‰; dopo 4 h. 1,25 ‰.

Osservazione VIII. — C. Olimpia, di anni 47, coniugata, da Marina di Pisa.

Padre morto a 60 anni di cardiopatia; la mare a 62 anni per carcinoma gastrico. All'età di 15 anni ha avuto pleurite. Ha sempre goduto buona salute fino al giugno 1928, epoca in cui cominciò ad accusare polidipsia, poliuria, astenia, deperimento organico, modica cefalea, insonnia, periodi di stipsi alternati a periodi di diarrea. Visitata da un sanitario è stata sottoposta ad un opportuno regime dietetico e a cura insulinica. Negli ultimi mesi del 1930 il peso corporeo è diminuito di ben 20 Kgr. e sono comparsi disturbi visivi, eritema alle regioni pudente, dolori vaghi a carico delle articolazioni. Viene ricoverata nel nostro Istituto per un periodo di 12 giorni. Nel 1933, essendo ricomparsi i disturbi visivi, forti dolori diffusi a tutto l'addome e ittero, viene riammessa alla nostra osservazione. Dopo un periodo di degenza di circa 38 giorni, torna a domicilio in discrete condizioni generali. Negli ultimi tempi aveva notato un aggravamento nelle sue condizioni generali con aumento della glicosuria e presenza di acetone e di acido diacetico nelle orine, quando il 4 gennaio 1934 cadde in coma per cui fu ricoverata d'urgenza. Ripresa dal coma, dopo 19 giorni di degenza, fu sospesa la somministrazione di alcalini e dell'insulina e abbiamo somministrato 80 gocce *pro die* di secretina per vedere la sua azione non soltanto sulla curva glicemica, ma anche sulla glicosuria e sull'acetonuria.

Curva glicemica: Glicemia a digiuno prima dell'esperimento 2,32 ‰; dopo 1/2 ora 2,16 ‰; dopo 1 h. 2,16 ‰; dopo 2 h. 2,12 ‰; dopo 3 h. 1,72 ‰; dopo 4 h. 1,80 ‰.

Abbiamo riscontrato in questo grave caso di diabete una diminuzione della glicemia e della glicosuria. La secretina non ha esplicato alcuna azione sull'acetonuria.

Osservazione IX. — G. Cesare, di anni 48, coniugato, da Pisa.

La madre è morta all'età di 69 anni per Basedow. È stato sempre bene fino al 1932, epoca in cui fu riscontrato affetto da diabete mellito con elevata glicemia e notevole glicosuria. Ha seguito prescrizioni dietetiche e si è sottoposto a cura insulinica. Viene ricoverato nel nostro Istituto in data 20-2-34. Negativo l'esame a carico degli organi interni. Pr. Mx. 170, Mn. 70. Quantità orine 2180. Ps. 1028. Glicosuria 19 ‰; Acetone e acido diacetico assenti.

Curva glicemica: glicemia a digiuno 1,68 ‰; dopo 1/2 h. 1,59 ‰; dopo 1 h. 1,56 ‰; dopo 2 h. 1,50 ‰; dopo 3 h. 1,34 ‰; dopo 4 h. 1,32 ‰.

In questo caso, come nell'osservazione VIII, abbiamo voluto vedere l'azione della secretina anche sulla glicosuria. Dopo 12 giorni di trattamento con 80 gocce *pro die* di secretina la glicosuria da 19 ‰ era ridotta al 2,5 ‰.

Esaminando l'andamento della curva glicemica dei diabetici in esperimento è evidente come la secretina vegetale abbia esplicato una benefica azione sulla glicemia nello spazio di 2-3 ore.

Lo studio della curva glicemica a digiuno, come hanno fatto rilevare numerosi AA., ha dimostrato che nell'individuo diabetico è possibile una diminuzione del tasso glicemico senza alcuna somministrazione di sostanze medicamentose.

Pur tenendo presente questa possibilità, essa non ci sembra da invocarsi nei casi da noi studiati, data la costanza dell'abbassamento del tasso glicemico. Dobbiamo aggiungere che in individui non diabetici (i casi osservati sono numerosi) la curva glicemica o non è stata influenzata o solo scarsamente dalla somministrazione di secretina. Questo fatto non ci meraviglia perchè già lo Zunz e La Barre in ricerche di controllo su cani normali, anche tenuti lungamente a digiuno, hanno riscontrato come il tasso glicemico non subisca che lievi oscillazioni e Moretti, in un diligente lavoro sull'importanza dei fattori neuro-ormonici nella patogenesi del diabete mellito, ha osservato

nelle sue ricerche di controllo su individui normali costante insensibilità della glicemia a digiuno verso la ergotamina, alcaloide dotato come è noto di potere iperglicemizzante. Comunque sia, il senso di benessere accusato dai malati ed il miglioramento nelle loro funzioni digestive depongono per una azione reale della secretina.

Non vogliamo per ora affrontare la questione se un estratto di spinaci contenga due sostanze l'una delle quali stimolerebbe la secrezione gastrica e pancreatica, e l'altra agirebbe sul tasso glicemico. Pur tuttavia analizzando più dettagliatamente l'azione ipoglicemizzante della secretina vegetale, non possiamo fare a meno di domandarci per qual meccanismo ciò si verifichi. Dalle ricerche di Van Eweyk risulta che se ad un coniglio si inietta una certa quantità di estratto di spinaci e dopo 20 minuti una piccola quantità di adrenalina, si ha assenza di iperglicemia.

Oltre a ciò il rapporto quantitativo delle due sostanze è tale che una dose di estratto di spinaci che provocherebbe con sicurezza la secrezione gastrica, se viene somministrata per via sottocutanea sopprime l'azione di una dose endovenosa di adrenalina che con sicurezza darebbe luogo ad iperglicemia.

Per il meccanismo d'azione della secretina sul tasso glicemico si possono prospettare più possibilità:

1) l'estratto di spinaci od un suo componente potrebbe chimicamente neutralizzare l'adrenalina;

2) l'estratto di spinaci potrebbe aggredire direttamente il sistema cromoaffine nel senso di una paralisi sì che la quantità di adrenalina iniettata non basta più a produrre iperglicemia;

3) infine c'è la terza possibilità che l'estratto di spinaci eserciti sull'attività endocrina del pancreas un influsso stimolante, cosicchè avviene una produzione in più di secreto interno, la quale compensa l'azione dell'adrenalina.

Per quanto riguarda la prima possibilità per ora tentativi di iniettare una miscela di adrenalina e secretina di spinaci e di osservare poi il tasso glicemico, non si possono fare, perchè non si è ancora riusciti ad allestire secretina vegetale per via ipodermica e scevra di pericoli per esperimenti su individui diabetici.

Esiste però un argomento indiretto per dimostrare che le due sostanze non si neutralizzano chimicamente l'una con l'altra, argomento basato sul dato sperimentale che è possibile influenzare con estratti di spinaci l'iperglicemia ottenuta per altri mezzi oltre che per somministrazione di adrenalina.

Van Eweyk è riuscito, infatti, a diminuire l'iperglicemia alimentare prodotta dall'ingestione di glucosio, trattando preventivamente gli animali in esperimento con preparati di spinaci.

Rimane quindi da discutere la questione fino a qual punto i preparati di spinaci possono esplicare la loro influenza sulla secrezione interna pancreatica. Tutti i ricercatori (Kohzarenko, Kan-ichi Schimizu, Eisenhardt, Kisseleff, Schwitzer, Kalk, Haug) sono ormai concordi nell'affermare che gli estratti di spinaci agiscono aumentando la secrezione gastrica e pancreatica. Or bene appare logico pensare, e questo fu il punto di partenza del

nostro lavoro, che questa azione interessi il pancreas anche nella sua secrezione interna, sapendo che di solito negli organi in cui hanno luogo secrezioni interne ed esterne esiste parallelismo tra le due. Comunque si voglia interpretare l'intimo meccanismo d'azione della secretina vegetale sulla curva glicemica, noi crediamo che tale sostanza possa rappresentare un buon mezzo coadiuvante della terapia insulinica. La secretina vegetale, mentre è capace di ridurre sensibilmente la glicemia e la glicosuria, stando ai nostri risultati, non esplica nessuna azione sull'acidosi.

RIASSUNTO.

Gli AA., somministrando secretina vegetale per os in soggetti diabetici, hanno riscontrato una marcata diminuzione del tasso glicemico e della glicosuria. Il potere ipoglicemizzante della secretina vegetale è specialmente manifesto nei diabetici con ipocloridria. Dall'insieme delle loro ricerche concludono che la secretina vegetale rappresenta un buon mezzo coadiuvante della terapia insulinica, a cui può talora sostituirsi nelle forme non accompagnate da acidosi.

BIBLIOGRAFIA.

Bayliss-Starling. J. of. Physiol., 28.
Bickel. Berl. Klin. Wschr., 1917.
Boattini. Minerva Medica, 25 agosto 1931.
Carusi. Il Policlinico, Sez. Medica, pag. 4, 77, 1929; Ibid., pag. 90, 249, 344, 1930.
Conti. Giorn. Med. Alto Adige, n. 4, vol. V, pag. 241, 1933.
Dobroff. Dtsch. med. Wschr., 1924; Z. exper med., 1924.
Edkins. J. of Physiol., 34.
Eisenhardt. Internat. Beitr. zur Ernahrungsstörungen, 1910, Band 2; Berl. Klin. Wschr., 1917.
Ewryk. Virchow's Arch., 227, 1920.
F. Fernandez. Los progresos de la Clínica, t. XLI, 1933.
Fieschi. Biochim. e Ter. sperim., 1927.
Haug. Arch. Verdgskrkh., 1929, B. 45.
Horwitz. Sitzungsbericht der Nordwestdentschen Gesell f. Inn. Med., 24, 25 Jun. 1932.
Idy, Kloster, Drewyer, Lueth. American Journal of Physiology, 1930, vol. 95, p. 35; Kongrebzentralblatt für die gesamte innere Medizin, 1931, vol. 61, p. 683.
Kotzarenko. Internat. Beitr. zur Ernahrungsstörungen, 1915, B. 5.
Kalk-Nissen. Arch. Verdgskrkh., 1931.
Kobert. Brauers Beitr. z. Klin. d. Thk., 1914.
Kisseleff. Internat. Beitr. zur Pathol. u. Ther. der Ernahrungsstörungen, 1912, 3, 133-140.
Kan-Ichi Schimizu. Biochem. Ztschr., 1924, 139, 556-559.
Lambert e Hermann. C. R. Soc. de Biol., 1901.
La Barre e Still. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1929, vol. 102, p. 340; Berichte über die gesamte Physiologie, 1930, vol. 55, pag. 777; American Journal of Physiology, 1930, vol. 91, p. 55; Ibid., 1930, vol. 91, pag. 405.
Michelazzi, Policlinico, 1° febbraio 1934.
Moretti. Boll. dell'O. P. Poliambulanza « Giuseppe Ronzoni », fasc. 3, 1927.
Moretti e Peduzzi. Fisiologia e Medicina, n. 6, 1930.
Still e Shpiner. American Journal of Physiology, 1930, vol. 91, pag. 496.
Troteano. C. R. Soc. de Biol., 1924.
Tennenbaum. Biochem. Z., 1921, B. 125.

III.

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Palermo.
Direttore: Prof. Rosolino Colella.

Autoemolisine a frigore nei paralitici generali.

Dott. G. Rabboni, assistente.

La ricerca sperimentale inerente al fenomeno biologico dell'*emolisi* ci ha rivelato solo un aspetto di esso, quello cioè dell'eteroemolisi; è spettato alla fisiopatologia umana di scoprire altre interessanti manifestazioni, quelle inerenti alla isoemolisi ed alla autoemolisi.

Non ci soffermiamo sull'eteroemolisi ma diremo prima in breve della isoemolisi e dell'autoemolisi fenomeni questi forse meno conosciuti sebbene non meno importanti del primo.

Nell'individuo normale così come si svolge un processo di emopoiesi ne esiste uno di emolisi sia splenica che extrasplenica, e si ammette che normalmente nel siero umano si mantenga uno stato di equilibrio tra le proprietà emolizzanti ed antiemolizzanti del plasma; di fronte ad isoemolisine possono dimostrarsi delle antiemolisine, per cui si pensa che nel normale giuoco umorale si stabilisca una specie di « balencement » che concorra all'equilibrio tra le proprietà emolizzanti ed antiemolizzanti. È appunto questo equilibrio chè spiega perchè è molto difficile, per non dire impossibile, scoprire emolisine nel siero di individui normali.

Se l'organismo è chiamato a riassorbire del sangue stravasato (come nell'emotorace per es., e come recentemente siamo in corso di osservare nell'emorragia cerebrale) questo riassorbimento può determinare sia localmente che nella circolazione generale la formazione di un eccesso di iso- e autoemolisine. Oltre che in questi casi, distruzioni e riassorbimenti globulari possono seguire all'azione di svariati agenti tossici ed infettivi ed è su questi fatti che richiamiamo specialmente la nostra attenzione. Come dice il Pagniez (1) questi riassorbimenti globulari mettono in azione tutto un complesso meccanismo umorale di cui noi non vediamo ancora che le più esterne estrinsecazioni, e il giuoco del riassorbimento degli antigeni e della produzione degli anticorpi emolitici può realizzare le modalità più varie. L'autoemolisi così in tali circostanze può aggiungere i suoi effetti a quelli di una malattia microbica o tossinica.

Allo stato patologico dunque l'equilibrio normale tra le attività emolizzanti e quelle antiemolizzanti può venire rotto in modo più o meno intenso, sia per condizioni locali che generali, con la produzione degli anticorpi emolitici. Riguardo all'emolisi *locale* ricordo come Camus e Pagniez (l. c.) hanno per i primi mostrato l'esistenza di autoemolisine locali in un caso di meningite tbc. con liquor emorragico. Constatazioni simili si son potute fare in seguito, e segnatamente Guillain e J. Troisier (2) si sono occupati della questione.

Prendendo ora anzitutto in considerazione la presenza di isoemolisine nel

siero umano diciamo subito che è merito di autori italiani (fatto riconosciuto anche all'estero) l'avere per primi scoperto le isoemolisine del siero in svariate affezioni morbose. Prima Maragliano (3) ha constatato la loro presenza nei clorotici; appartengono poi a M. Ascoli (4) studi fondamentali sull'argomento. A queste prime seguirono numerose altre ricerche sia di autori stranieri che italiani (Eisenberg (5), Cattaneo (6), Micheli (7), Bezzola (8), e molti altri). Si sono messe in evidenza isoemolisine nelle malattie più diverse con frequenza ineguale, come in malattie infettive acute quali la polmonite, la f. tifoide, il reumatismo art. ac., il morbillo, la scarlattina, ecc. Nelle malattie croniche le isoemolisine sono state riscontrate segnatamente nella tubercolosi (nel 54 %) da M. Ascoli, e nel cancro; in questo si è pensato che le reazioni emolitiche potessero acquistare importanza diagnostica e prognostica (Alessandri) (9); mentre questa deduzione da altri autori è stata negata. Ma recentemente si tende a considerare in certo qual modo normale l'esistenza di anticorpi isoemolitici, come per quelli isoemoagglutinanti; tuttavia a differenza di questi ultimi per i primi ancora non può negarsi la più propria appartenenza a condizioni patologiche.

Nel campo della neuropsichiatria si riscontra pure nella letteratura un certo numero di ricerche sul fenomeno isoemolitico in svariate affezioni compresa la demenza paralitica oggetto del nostro studio.

Alberti (10) ha indagato l'isoemolisi nei malati di frenosi maniaco-depressiva trovando il potere isolitico nel siero di 5 su 6 infermi eccitati, non costante e sempre poco spiccato in quello dei depressi, e nessun potere isolitico nel siero dei guariti.

D'Ormea (11), Gatti (12) e più tardi De Lisi (13) col metodo di Crile (14), hanno studiato la reazione emolitica nella frenosi pellagrosa e gli ultimi due Autori avrebbero visto che il siero di sangue di pellagroso contiene uno speciale anticorpo emolizzante sui globuli della stessa specie e di specie diversa, e che la comparsa di isolisine corrisponde alle forme e ai periodi in cui il malato presenta acutamente le maggiori manifestazioni della malattia.

Ibba (15) in ricerche estese a molte affezioni mentali ha messo in rilievo che il siero degli epilettici ha potere isolitico ed eterolitico, che è massimo durante l'accesso, diminuisce con la scomparsa di esso e riaumenta man mano che quello si riapprossima. Scarsi risultati ebbe nei maniaci, melanconici, dementi precoci, e meno ancora negli alcoolizzati, negativi del tutto nei paranoici e frenastenici.

Todde (16) afferma che il siero delle epilettiche mostra un debole potere isolitico solo in circa la metà dei casi, mentre questo potere manca nelle isteriche; che l'autoemolisi nelle isteriche e nelle epilettiche è un fatto raro; e che il potere isoemolitico delle epilettiche non è tale da servire come criterio diagnostico.

Benigni (17) avrebbe avuto risultati quasi negativi nei riguardi della presenza di emolisine nei frenastenici infimi.

D'altra parte Juschtschenko (18) come risultato delle sue ricerche affermerebbe che « l'emolisi » avviene in tutti i casi nei paralitici progressivi e nei dementi precoci.

*
* *

Dalla considerazione delle isoemolisine passiamo ora a quella delle autoemolisine.

La constatazione di autolisine è più eccezionale di quella delle isolisine. A priori — come dice Pagniez — anche sembrerebbe che non si debba poter trovare autoemolisine, non dovendo questa sostanza accumularsi nel sangue ma, a misura che si produce, fissarsi sui globuli rossi. Bisogna tuttavia ricordarsi che il siero non è il plasma, ma un prodotto cadaverico, e che potrebbe essere dotato di proprietà che non ha il plasma; che d'altra parte delle azioni antagonistiche di protezione possono esistere nel sangue circolante che vengono a mancare nel sangue in « vitro ». E in verità le autoemolisine esistono, ma sono molto rare. Si è scoperta la presenza di esse in qualche caso di morbillo, scarlattina, tubercolosi, cancro, malaria, lues (Vogt (19), ecc.). Si hanno poi alcune osservazioni di cosiddetti itteri « emolisinici » con autoemolisine, messi in evidenza segnatamente da AA. francesi (Chauffard e Vincent (20), ecc.). In generale nei lavori diretti a constatare le isolisine è stata quasi sempre fatta la contemporanea ricerca di autolisine — specialmente se fu adoperata la tecnica di Crile — per cui già in questi lavori si trova cenno dei reperti in rapporto ai fenomeni autoemolitici, a prescindere dagli studi esclusivamente dedicati alle autolisine.

Nelle malattie mentali Roberti (21) in uno studio recente dice che le prove dirette a saggiare il potere autoagglutinante e autoemolitico hanno condotto ad escludere che i sieri degli ammalati contengono gli anticorpi relativi (autoagglutinine ed autoemolisine).

Ma lo studio delle autoemolisine ha assunto impulso nuovo a partire dagli studi di Donath e Landsteiner (22) le cui osservazioni ancor oggi, dopo più di vent'anni, costituiscono il punto di partenza per gli studi in questo argomento. Essi come è noto hanno messo in evidenza nel siero degli ammalati di emoglobinuria parossistica una autoemolisina fissantesi in vitro sui globuli in seguito al raffreddamento a 0°. Si tratterebbe secondo Widal e Rostaine del fatto che il complesso umorale normalmente esistente in ogni siero (alessina + sensibilizzatrice + antiemolisina) invece di essere stabile come di norma, presenta presso gli emoglobinurici la proprietà di essere dissociato dal freddo con *inattivazione* della sostanza antagonista (antiemolisina); la dissociazione avverrebbe (Widal) attraverso una crisi emoclasica iniziale.

Ora le autoemolisine a frigore mediante la reazione di Donath e Landsteiner (emolisi a 37° dopo soggiorno a 0°) sono state ricercate sistematicamente anche all'infuori dell'emoglobinuria da qualche autore, come Frank (23) il quale su 61 malati le ha riscontrate 8 volte (un caso di angina, uno di setticemia, uno di tbc. polmonare, 2 casi di f. tifoide, 3 casi di polmonite).

Nelle malattie nervose e mentali in generale non mi risulta siano state ricercate autoemolisine col metodo della reazione di D. e L., e per questo ho cercato iniziare lo studio di essa cominciando dalla paralisi generale progressiva, essendo questa malattia quella che più si presenta affine secondo le odierne vedute alla emoglobinuria a frigore, che si tende oggi a collocare nel novero delle malattie a tipo meta-luetico.

La tecnica e le modalità seguite sono quelle correnti. Abitualmente per esperienze sull'emolisi si mescolano il siero e i globuli nella proporzione di X a XV o XX goccie di siero per una goccia di emulsione globulare; e questa semplice tecnica pure abbiamo adottato solo in alcune esperienze, come risulterà dall'esposizione dettagliata. Ma in generale ho seguito quasi costantemente la tecnica di emolisi di Widal e Weissenbach (24) che mi sembra

TABELLE DELLE ESPERIENZE.

GENERALITÀ	NOTE CLINICHE	ESPERIENZE	OSSERVAZIONI
1. B. Santo, anni 51. (Clin. Neurol.).	Forma apoplettoide con emianopsia bilaterale destra. R. W ++.	Si mettono a contatto X e XV goccie di siero non scomplementato dell'ammalato con una goccia di emuls. globulare per mezz'ora a 0°, e dopo a 37°, controllando i tubi di mezz'ora in mezz'ora. Non si riscontra alcun fenomeno emolitico.	Reazioni emolitiche negative.
2. P. Gaspare, anni 51. (Clin. Neurol.).	Afasia motrice con paresi destra. Arteriosclerosi. Alcoolismo. R. W. —.		
3. B. Vincenzo, anni 51. (Osp. Psichiatr.).	Forma avanzata con notevole decadimento mentale. R. W. +++.	Si segue il medesimo procedimento di sopra. Non si nota alcun accenno di emolisi.	Reazione emolitica negativa.
4. G. Emanuele, anni 63. (Osp. Psichiatr.).	Calmo, fatuo, con disturbi della memoria, e idee grandezza. R. W. +++.	Si esegue il su detto procedimento; reazione negativa.	Reazione emolitica negativa.
5. B. Francesco, anni 45. (Osp. Psichiatr.).	Decadimento mentale profondo. Malarioterapia. R. W. +++.	Si applica il su detto procedimento tecnico. Reazione negativa. Si nota la presenza del fenomeno di autoagglutinazione, riunendosi, dopo il contatto col corrispondente siero, i globuli rossi in ammassi a guisa di pellicola, talora unica che non si dissolve che difficilmente anche in seguito allo scotimento.	Reazioni emolitiche negative.
6. V. Benedetto, (Osp. Psichiatr.).	Forma conclamata con decadimento globale di tutte le facoltà mentali; malarizzato. R. W. +.		
7. E. Rosario, anni 53. (Osp. Psichiatr.).	Stato ipomaniaco in demenza paralitica; malarizzato con miglioramento. R. W. ++.	In tutti e tre gli ammalati si esegue la prova emolitica attuando sempre il procedimento tecnico suesposto. Reazione negativa in tutti e tre. Solo è dato riscontrare un certo potere autoagglutinante dei sieri, come si è verificato nei due ammalati precedenti.	Reazioni emolitiche negative.
8. Z. Giuseppe, anni 42. (Osp. Psichiatr.).	Disorientato, presenta scialbe idee deliranti e indebolimento totale psichico. R. W. +++		
9. D. Giuseppe, anni 36 (Clin. Neurol.).	Disturbi della memoria e del calcolo mentale (forma iniziale). R. W. +.		
10. P. Matteo, anni 49. (Clin. Neurol.).	Forma conclamata delirante con stato sub-demenziale. Esame liquor positivo per la lue.	Nei malati 10 e 11 si esegue una tecnica un po' diversa da quella finora adoperata. Si mettono insieme in un tubo una goccia di sospensione globulare e XV goccie di siero	Reazioni emolitiche negative.

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
		non scomplementato, e in altro tubo XV goccie di siero scomplementato (10 minuti a 58°) con I goccia di emuls. globulare; dopo la permanenza di mezz'ora a 0° si aggiunge nel 2° tubo (con siero scomplementato) alcune goccie (V) di complemento fresco di cavia.	
11. P. Michele, anni 40. (Osp. Psichiatr.).	Forma con attacchi epilettoidi e indebolimento mentale globale; tubercolinizzato senza vantaggio. R. W. +++.	In ambedue i tubi dei due malati si nota, ma specialmente nel primo, il verificarsi del fenomeno della autoagglutinazione già prima di aggiungere il complemento, dopo il contatto tra globuli e siero a 0°. Dopo la permanenza a 37° è pure evidente il potere autoagglutinante dei sieri, rispetto sempre ai controlli (globuli rossi + soluzione fisiologica).	
12. M. Umberto, anni 42. (Osp. Psichiatr.).	Fatuo, euforico, disorientato, trattato con tubercolinoterapia. R. W. +++.	Si inizia in questi due malati l'applicazione della tecnica di Widal e Weissenbach. Per ciascun malato si adoperano 2 tubi, in uno dei quali si esegue la reazione emolitica secondo la tecnica di Wid. e Weiss., e nell'altro si mettono insieme XV goccie di siero non scomplementato con I goccia di sospensione globulare.	Emolisi avanzata nel primo, e lieve nel secondo ammalato.
13. T. Sebastiano, anni 39. (Clin. Neurol.).	Forma conclamata a tipo demente puro. R. W. +++.	Dopo mezz'ora di permanenza a 0° gradi, e mezz'ora a 37° si nota: Nei tubi appartenenti al 1° malato: agglutinazione lieve nel tubo secondo Wid. e Weiss., *emolisi* di media intensità e agglutinazione evidente (a fiocchi) nel tubo con siero non scomplementato. Nei tubi appartenenti al 2° malato: autoagglutinazione intensa nel tubo secondo Wid. e Weiss., autoagglutinazione pure nel tubo con siero non scomplementato, dove si è formata una pellicola di globuli rossi che non si dissolve con lo scuotimento. A questo punto si aggiunge complemento fresco (V goccie) nel tubo con siero non scomplementato nel 2° malato: ad una osservazione fatta mezza ora dopo non si nota alcuna variazione. Indi si centrifugano i tubi secondo Widal e Weiss. e si aggiunge il complemento ai globuli lavati del siero e addizionati di XV goccie di sol. fisiologica. Messi in termostato tutti i tubi, dopo un'ora di permanenza a 37° si nota: nei tubi del 1° malato autoagglutinazione nel	

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
		tubo secondo Wid. e Weiss., *emolisi* avanzata, quasi completa, nel tubo col siero non scomplementato. Nei tubi del 2° malato: *emolisi* lieve nel tubo secondo Wid. e Weiss., autoagglutinazione con formazione di pellicola di globuli nel tubo con siero non scomplementato, come si era notato prima.	
14. S. Salvatore, anni 49. (Osp. Psichiatr.).	Disorientato, decaduto mentalmente; talora eccitato; malarizzato.	Si compie in un tubo la reazione secondo Widal e Weiss., in un altro secondo la tecnica semplice con siero non scomplementato. Dopo la permanenza a 0°, e dopo una prima permanenza a 37° si nota in ambedue i tubi, rispetto al controllo, una pellicola di globuli irregolare nel contorno (per autoagglutinazione ?). Dopo aggiunto il complemento (al 1° tubo, secondo Wid. e Weiss.) si nota pure in ambo i tubi una pellicola con gli stessi caratteri precedenti.	Reazione emolitica negativa.
15. T. Antonino, anni 58. (Osp. Psichiatr.).	Decaduto mentalmente, con disturbi deliranti dell'ideazione (a tipo grandioso). Reazioni del liquor positive per la metalue.	Si compie la reazione come nel malato precedente. Anche qui si nota pellicola di contorno irregolare formata dall'agglutinazione dei globuli rossi, che compare già nella 1ª mezz'ora di permanenza in termostato, a 37°.	Reazione emolitica negativa.
16. C. Santi, anni 34. (Clin. Neurol.)	Forma prodromica a tipo encefalitico. R. W. +.	Si compie al solito la reazione in un tubo secondo la tecnica di Wid. e Weiss., in un altro tubo secondo la tecnica semplice, con siero non scomplementato. Dopo la permanenza a 0° e dopo una prima mezz'ora di permanenza a 37° (prima di aggiungere il complemento) si nota in ambo i tubi pellicola di globuli agglutinati al fondo del tubo netta discretamente. Dopo aggiunto il complemento e un'altra permanenza a 37° le pellicole di globuli agglutinati sono meno chiare specialmente nel tubo sec. Wid. e Weiss. Dopo un certo tempo (?) di permanenza in termostato si nota *emolisi* quasi completa nel tubo sec. Widal e Weiss., rispetto a quanto avviene nel tubo controllo, dove i globuli sono al fondo della provetta e il liquido (sol. fisiologica) sovrastante è limpido.	Emolisi quasi completa.

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
17. F. Gaetano, anni 43. (Clin. Neurol.).	Forma prodromica a tipo demente puro. R. W. +.	Si compie la reazione come nel malato precedente. Dopo la prima mezz'ora di termostato e prima di aggiungere il complemento si nota pellicola di agglutinazione netta in ambo i tubi. Dopo aggiunto il complemento si notano pellicole meno chiare, segnatamente nel tubo con siero scomplementato (secondo Wid. e Weiss.), pellicole le quali però con lo scuotimento si dissolvono più a stento di quello che avvenga dei globuli ammassati al fondo delle provette controllo.	Reazione emolitica negativa.
18. M. Antonino, anni 57. (Clin. Neurol.).	Forma prodromica della paralisi generale progressiva. Varietà apoplettoide cortico-cerebrale, con disturbi linguaggio, scrittura e paresi brachio-facciale. R. W. +++.	Viene adottato sempre lo stesso procedimento tecnico. Anche qui prima di aggiungere il complemento dopo una prima permanenza di mezz'ora in termostato a 37° si notano nei tubi ammassi globulari al fondo a guisa di pellicole di compattezza più o meno netta, a contorni irregolari. Dopo aggiunto il complemento, e dopo un periodo di permanenza in termostato a 37° non precisabile (il giorno dopo ?) si nota intensa, netta *emolisi* (quasi completa) nel tubo sec. Wid. e Weiss.; nell'altro tubo è dato rilevare una pellicola poco chiara di globuli rossi, che si dissolve con lo scuotimento quasi come il tubo controllo.	Emolisi quasi completa.
19. Lo S. Giovanni, anni 43. (Clin. Neurol.).	Forma epilettoide prodromica. R. W. ++.	Si esegue il medesimo procedimento tecnico adoperato negli ultimi malati. Prima di aggiungere il complemento, dopo una prima permanenza di mezz'ora in termostato a 37° si notano nei tubi pellicole (per ammassi di globuli al fondo) più o meno nette a contorni irregolari. Dopo aggiunto il complemento si nota *emolisi* di media intensità nel tubo secondo Wid. e Weiss., con residuo deposito di globuli al fondo del tubo indisciolti; l'altro tubo manca.	Emolisi di media intensità.
20. F. Carmelo, anni 50 (Clin. Neurol.).	Forma demenziale, pregresso delirio di grandezza.	Si procede sempre secondo la tecnica solita. In entrambi i malati dopo la prima mezz'ora di termostato si nota solo irregolarità nel contorno delle pellicole dei globuli al fondo dei tubi le quali presentano poca differenza con i tubi di controllo. Lo stesso può dirsi a un di presso dopo aggiunto il complemento ai tubi secondo Wid. e Weiss.	Reazioni emolitiche negative.
21. R. Luigi, anni 38. (Osp. Psichiatr.).	Confuso, disorientato, con idee erotiche; lieve indebolimento mentale; malarizzato con un certo miglioramento.		

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
22. L. Pietro, anni 61. (Clin. Neurol.). 23. B. Salvatore, anni 26. (Clin. Neurol.).	Forma apoplettoide; lue confessa. Forma prodromica di tabe-paralisi. R. W. +.	Procedimento tecnico consueto. In ambedue i malati sia dopo la prima mezz'ora di termostato (prima di aggiungere il complemento) che dopo la 2ª mezz'ora dopo aggiunto il complemento si notano pellicole di globuli rossi al fondo delle provette nelle quali si svolge la reazione, frastagliate, lievemente più tenaci rispetto alle calottine dei globuli dei tubi di controllo.	Reazioni emolitiche negative.
24. T. Agostino, anni 63. (Clin. Neurol.).	Gravi disturbi della memoria e del calcolo mentale. R. W. +.	Tecnica solita. Scarsa differenza è dato solo di osservare tra le calottine di globuli dei tubi in esame, rispetto a quelle dei tubi di controllo (nel senso di una maggiore tenacità delle prime), sia dopo la prima mezz'ora di termostato prima di aggiungere il complemento che dopo l'aggiunta di questo, nei successivi tempi di permanenza in termostato.	Reazione emolitica negativa.
25. C. Attilio, anni 45. (Clin. Neurol.). 26. D. Rocco, anni 25. (Osp. Psichiatr.).	Attacchi epilettoidi; decadimento mentale notevole. Stato confusionale preparalitico; talora eccitato con aggressività; recidivo. R. W. —.	Si adotta il consueto procedimento di tecnica. Sia dopo la prima mezz'ora di termostato prima dell'aggiunta del complemento ai tubi secondo Wid. e Weiss., che dopo l'aggiunta di questo e nei tempi successivi di permanenza in termostato a 37° non si nota altro che la formazione di pellicole a contorni frastagliati, estese, nei tubi di reazione di ambedue i malati, pellicole che si dissolvono quasi come le calottine di globuli dei tubi di controllo.	Reazioni emolitiche negative.
27. N. Giuseppe, anni 72. (Osp. Psichiatr.).	Forma avanzata con grave decadimento mentale e fisico (disturbi trofici).	Tecnica solita (secondo Wid. e Weiss., e reazione emolitica semplice). Dopo la prima mezz'ora di termostato a 37° prima della aggiunta del complemento (al solo tubo secondo Wid. e Weiss.), si nota una calottina formata dal deposito di globuli rossi estesa e irregolare nei due tubi col siero, la quale però si dissolve quasi come la calottina di globuli rossi del tubo controllo. Dopo una seconda mezz'ora di termostato, dopo l'aggiunta del complemento al solo tubo secondo Wid. e Weiss. si nota in questo (dopo quanto tempo non è possibile precisare essendosi fatta l'osservazione dopo 14 ore circa) *emolisi* avanzata; molti globuli restano al fondo formando una calottina simile a quella del tubo controllo.	Emolisi di media intensità.

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
28. C. Giuseppe, anni 44. (Osp. Psichiatr.).	Disorientato, eccitabile, con idee grandiose. R. W. negativa.	Sempre la medesima tecnica. Dopo il primo tempo di permanenza a 37° si osserva nei tubi in esame il solito ammasso di globuli rossi sotto forma di pellicola a margini irregolari, la quale con lo scuotimento si dissolve quasi come la calottina di globuli rossi di controllo. In seguito alla aggiunta del complemento ed un'ulteriore permanenza a 37° si riscontra (anche qui non è possibile precisare dopo quanto tempo, essendosi fatta l'osservazione dopo 14 ore circa) *emolisi* di media intensità nel tubo secondo la tecnica di Wid. e Weiss. Anche qui molti globuli restano indisciolti al fondo del tubo formando una calottina simile a quella del tubo controllo.	Emolisi lieve.
29. S. Bernardo, anni 47. (Osp. Psichiatr.).	Forma conclamata con idee deliranti e decadimento mentale; malarizzato.	Tecnica usuale. Dopo permanenza a 0° e in termostato a 37° per mezz'ora si osserva al solito la formazione di pellicole (estese) nei due tubi della reazione dissolventisi con lo scuotimento come nel tubo di controllo. In seguito all'aggiunta del complemento, dopo un certo tempo di termostato (che non è possibile precisare, essendosi fatta l'osservazione dopo 12 ore circa), si nota *emolisi* incipiente nel tubo secondo la tecnica di Wid. e Weiss., con patina di globuli rossi un po' tenace, poco estesa.	Emolisi incipiente.
30. S. Clemente, anni 57. (Osp. Psichiatr.).	Stato mentale indebolito globalmente. Condizioni fisiche discrete.	Tecnica abituale. All'osservazione dopo la permanenza a 0° e in termostato per mezz'ora a 37° si nota estesa pellicola di globuli alquanto aderente, resistente allo scuotimento, nel tubo con siero non scomplementato; nell'altro tubo con siero scomplementato si nota una calottina di globuli rossi dissolventesi come quella del tubo di controllo. Dopo un tempo di permanenza in termostato che non è possibile precisare (essendosi eseguito l'osservazione dopo 12 ore circa) si nota nel tubo secondo la tecnica di Wid. e Weiss. *emolisi* discreta (di media intensità) con patina (pellicola) poco estesa e poco tenace; nel tubo con siero non scomplementato si nota soltanto patina estesa e poco tenace.	Emolisi di media intensità.

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
31. A. Dino, anni 36. (Osp. Psichiatr.).	Decadimento mentale iniziale con delirio paranoide. R. W. ++.	Sempre il solito procedimento tecnico. Dopo il soggiorno dei tubi a 0° e per mezz'ora a 37° si nota solo la formazione di pellicole di globuli un poco più aderenti rispetto al controllo. Dopo aggiunto il complemento e dopo circa un'altra mezz'ora di permanenza a 37° si nota colore lievemente *emolitico* nel tubo secondo Wid. e Weiss.	Emolisi incipiente.
32. R. Rosario, anni 48. (Osp. Psichiatr.).	Idee deliranti espansive con esaltamento psichico; disorientato, talora agitato. Malarizzato. R. W. —.	Tecnica consueta. Ad una osservazione fatta dopo il soggiorno dei tubi a 0° e per mezz'ora a 37° si nota la formazione di patina di globuli rossi piuttosto aderente nei tubi di reazione per il fenomeno dell'agglutinazione dei globuli al contatto del siero. All'osservazione fatta dopo aggiunto il complemento e dopo un'altra mezz'ora circa di permanenza a 37° in termostato è dato di riscontrare una tinta lievemente *emolitica* nel tubo in cui si è aggiunto il complemento (secondo Wid. e Weiss.).	Emolisi incipiente.
33. P. Nicolò, anni 45. (Osp. Psichiatr.).	Disorientato, con disturbi qualitativi dell'ideazione. R. W. +++.	La reazione emolitica si esegue al solito, ad eccezione dell'aggiunta di un controllo per il complemento (XV goccie sol. fisiologica più V goccie di complemento). Dopo la prima mezz'ora di termostato si nota una pellicola di globuli frastagliata poco facilmente dissolventesi. Indi i tubi vengono conservati in ghiacciaia, non essendo possibile completare la reazione, e circa 15 ore dopo vengono rimessi in termostato a 37°, dopo avere aggiunto il complemento al tubo secondo Wid. e Weiss., ed un po' anche all'altro. Dopo mezz'ora, e meglio ad una osservazione fatta dopo circa un'ora e mezza si osserva: *emolisi* piuttosto scarsa nel tubo secondo Wid. e Weiss. rispetto ai due controlli; nulla si nota nel tubo con siero non scomplementato al quale si era aggiunto qualche goccia di complemento fresco di cavia.	Emolisi debole.
34. P. Giuseppe, anni 58. (Osp. Psichiatr.).	Forma conclamata con attacchi epilettoidi persistenti; decadimento intellettuale.	La tecnica seguita è la consueta, con l'aggiunta in più di un controllo per il complemento. Dopo la prima mezz'ora di termostato si nota pellicola alquanto compatta, e nel tubo con siero non scomplementato *emolisi* iniziale. Indi i tubi vengono conservati come so-	Emolisi quasi completa.

Generalità	Note cliniche	Esperienze	Osservazioni
		pra in ghiacciaia e circa 15 ore dopo vengono riposti in termostato a 37°, dopo aggiunto il complemento nel tubo con siero scomplementato ed anche un po' nell'altro. Dopo circa un'ora e mezza si osserva: *emolisi* netta, quasi completa, con pochi globuli residui al fondo del tubo secondo la tecnica di Wid. e Weiss.; emolisi lievissima nell'altro tubo.	
35. C. Paolo. anni 35. (Clin. Neurol.).	Forma avanzata. Decadimento mentale; disartria notevole; decubiti.	Si esegue la reazione con lo stesso procedimento usato per i due malati precedenti. Osservando i tubi dopo circa mezz'ora di permanenza in termostato si nota pellicola alquanto compatta, e nel tubo col siero non scomplementato emolisi iniziale. Indi i tubi vengono posti in ghiacciaia, non essendo possibile completare la reazione anche per questo ammalato, e dopo 15 ore vengono rimessi in termostato a 37° dopo l'aggiunta di complemento al tubo con siero scomplementato, ed anche all'altro. Dopo circa un'ora e mezza si osserva *emolisi* molto lieve, incipiente, che si intensifica alquanto nei tempi successivi di permanenza in termostato, nel tubo secondo Wid. e Weiss.; nulla o emolisi incipiente si osserva nel tubo col siero non scomplementato cui si è aggiunto qualche goccia di complemento.	Emolisi incipiente
36. M. Modestino, anni 34. (Osp. Psichiatr.).	Disorientato, euforico; talora allucinato; piaga al piede sinistro; malarizzato con risultati quasi nulli.	Tecnica consueta. Non è dato riscontrare in ambo gli ammalati alcun fenomeno emolitico nei vari tempi successivi di permanenza in termostato a 37°, dopo il soggiorno di mezz'ora a 0°, e dopo l'aggiunta del complemento.	Reazioni emolitiche negative.
37. P. Nunzio, anni 40. (Clin. Neurol.).	Forma prodromica con afasia transitoria e scomparsa dei riflessi patellari. R. W. +++.		
38. I. Pietro, anni 60. (Clin. Neurol.).	Forma iniziale dubbia a tipo nevrasteniforme. Lue confessa.	Solito procedimento tecnico. Dopo mezz'ora di termostato non si nota alcun fenomeno di emolisi. Aggiunto il complemento si nota emolisi quasi completa nel tubo secondo Wid. e Weiss., ed emolisi avanzata pure nel controllo del complemento contenente soltanto	Reaz. dubbia.

GENERALITÀ	NOTE CLINICHE	ESPERIENZE	OSSERVAZIONI
		globuli dello stesso malato e complemento di cavia. Si ripete una seconda volta la prova e si riscontra pure emolisi nel tubo secondo Wid. e Weiss. e nel controllo del complemento (con globuli dell'ammalato).	
39. S. Antonino, anni 49. (Clin. Neurol.).	Emiparesi sinistra recidivante da probabile focolaio trombotico. R. W. +++.	Solito procedimento tecnico. Dopo la prima mezz'ora di permanenza in termostato si nota debole emolisi nel tubo con siero non scomplementato. Aggiunto in questo tubo il complemento, e anche nell'altro, si nota nel primo emolisi alquanto più intensa di prima. Ripetuta la prova una seconda volta non si riscontra più l'emolisi precedentemente notata nel tubo con siero attivo nè si nota alcun fatto di emolisi negli altri tubi, compreso quello del controllo al complemento (con globuli dello stesso malato).	Reaz. dubbia.
40. I. Giuseppa, anni 51. (Clin. Neurol.).	Emiplegia destra da probabile focolaio trombotico. R. W. +++.	Col solito procedimento tecnico non si mette in evidenza alcun fenomeno emolitico nei varii tempi successivi di permanenza in termostato, dopo il soggiorno di mezz'ora a 0°, e dopo l'aggiunta del complemento.	Reazione emolitica negativa.

più semplice relativamente e nello stesso tempo precisa. Questa tecnica è poi specialmente indicata per la ricerca di sensibilizzatrici (ambocettori) e permette di utilizzare la legatura dell'ambocettore, potendosi così avere la possibilità di far partecipare l'ambocettore allo stato puro alla reazione, mentre le altre parti del siero vengono allontanate, e con esse altri ambocettori che eventualmente vi si trovassero; e nel nostro caso la legatura è stata fatta nelle condizioni specifiche per l'ambocettore ricercato, cioè mediante la fissazione a 0°. La tecnica di Widal e Weissenbach infatti consiste nel mettere insieme per mezz'ora a 37° (nelle nostre esperienze previa permanenza per mezz'ora a 0°) XX goccie di siero da esaminare e una goccia di sospensione di globuli rossi normali o dello stesso malato; poi i globuli rossi vengono separati e lavati, e quindi addizionati a XV goccie di sol. fisiologica e a V goccie di siero fresco di cavia. In queste condizioni se il siero contiene una emolisina, l'emolisi dell'ultima mescolanza è netta dopo una mezz'ora di permanenza a 37°.

Sono stati istituiti controlli con globuli rossi e sol. fisiologica, di globuli e siero inattivato cui si aggiungeva poi il complemento, di sol. fisiologica e complemento. Ho messo solo a contatto il siero degli ammalati con i proprii globuli e non con globuli di altri, p. es. di sani e di altri ammalati, come si fa secondo la tecnica di Crile, e ciò perchè scopo delle ricerche è stato quello dello studio delle sole autoemolisine. Non ho istituito ricerche di controllo con sieri di individui normali per brevità, accettando le ricerche degli

AA. che danno la percentuale dei sani con siero isolitico od autolitico. Il sangue veniva prelevato lontano dai periodi di digestione per evitare i sieri lattescenti; le esperienze per lo più eseguite nelle ore seguenti ai prelevamenti.

* * *

In ricerche eseguite su 37 paralitici generali, 2 emiplegici luetici, ed uno afasico, si è verificato quindici volte il fenomeno emolitico nelle sue varie gradazioni di intensità, dalle forme di reazione incipiente alle reazioni nette, quasi complete. Nei paralitici generali si tratta dunque di una percentuale di positività del 37,8 %. Precisamente si sono riscontrate (adottiamo la nomenclatura speciale in uso) tre reazioni emolitiche nette, quasi complete, una reazione avanzata, quattro reazioni di media intensità, tre reazioni lievi o deboli, quattro reazioni incipienti. Ciò risulta con maggiore chiarezza dal seguente specchietto.

Casi che hanno dato reazione emolitica positiva.

Nome ammalato	Risultato della reazione	Osservazioni
1. M. U.	Emolisi avanzata	Tubo con siero non scomplementato
2. I. S.	Emolisi lieve	Tubo sec. la tecnica di Wid. e Weiss.
3. C. S.	Emolisi quasi completa	Id.
4. L. G.	Emol. di media intensità	Id.
5. M. A.	Emolisi quasi completa	Id.
6. N. G.	Emol. di media intensità	Id.
7. C. G.	Id.	Id.
8. S. B.	Emolisi incipiente	Id.
9. S. C.	Emol. di media intensità	Id.
10. A. D	Emolisi incipiente	Id.
11. R. R.	Id.	Id.
12. P. N.	Emolisi debole	Id.
13. P. G.	Emolisi quasi completa	Id.
14. C. P.	Emolisi incipiente	Id.
15. S. A.	Emolisi debole	Tubo con siero non scomplementato

Intanto rilevo subito il fatto quasi costante che le reazioni emolitiche positive si sono riscontrate solo nei tubi nei quali la reazione si è svolta secondo la tecnica di Widal e Weissenbach, mentre molto raramente, solo in 2 casi, l'emolisi si è pure verificata nei tubi nei quali tale tecnica non si è seguita. Ciò probabilmente si spiega perchè con tale tecnica della reazione, come si è già accennato, si ha la possibilità di far partecipare l'ambocettore allo stato puro alla reazione, mentre le altre parti del siero vengono allontanate, e con esse gli eventuali altri ambocettori.

La presenza poi di autoemolisine a frigore nei paralitici generali non ha rapporto a quanto pare con le forme cliniche della demenza paralitica nè con lo stadio della malattia, essendosi trovate reazioni positive sia nelle forme prodromiche che in quelle conclamate e avanzate, come risulta dalle annesse tavole.

Più che con lo stadio o i peculiari caratteri della malattia tali autolisine devono dunque stare in rapporto con condizioni umorali individuali, speciali, che noi non sappiamo precisare.

Non accenniamo nemmeno all'eventuale significato diagnostico che possa annettersi alla presenza di anticorpi autolitici a freddo nei paralitici generali, sia per la percentuale (37,8 %) trovata, eppoi perchè possono riscontrarsi in altre forme morbose all'infuori anche della emoglobinuria a frigore; potrebbe tutto al più la reazione emolitica offrire i caratteri di probabilità: ma sul riguardo è più prudente attendere l'esito di ulteriori ricerche.

È da segnalare il fatto della frequenza di tali anticorpi autoemolitici a frigore in malattie del tipo diciamo così metaluetico quasi esclusivamente, ritenendosi appunto come forma paraluetica anche l'emoglobinuria da freddo. Ricordo però come Donath e Landsteiner stessi hanno trovato l'autolisina anche nel sangue di uomini che avevano avuto in passato la lues, ma nei quali non si erano mai osservati attacchi di emoglobinuria.

La discussione sui rapporti che possa avere la presenza di tali autolisine nel siero dei metaluetici con le alterazioni fisico-chimiche del siero di tali pazienti appare già feconda di notevoli indagini e sviluppi, ma per il momento ce ne asteniamo, essendo nostro intendimento per ora mettere solo in evidenza i fatti riscontrati.

Un accenno non vogliamo omettere sulla controversa questione della partecipazione del complemento nelle reazioni emolitiche. È ancora discusso se le iso- e le autoemolisine agiscano come le emolisine artificiali immunitarie per l'azione combinata di una sensibilizzatrice e di una alessina. J. Camus e Ph. Pagniez (25) hanno mostrato che se certi sieri iso- o autoemolitici scaldati sono riattivabili per aggiunta di complemento fresco, altri non lo sono; le successive ricerche hanno dato risultati analoghi (Richardtz, Dufourt (26), ecc.).

Recentemente (1931) l'autore giapponese Mat-Sumaga (27), in ricerche sulle isoemolisine ha concluso per l'esistenza di due isoemolisine α e β molto deboli normalmente, di tasso più elevato presso alcuni malati, le quali non sarebbero turbate da un riscaldamento di siero per 30 minuti a 45°, ma sparirebbero dopo riscaldamento a 50° per 30 minuti. L'A. suddetto per risolvere le opinioni contraddittorie in riguardo alla *partecipazione del complemento* ha fatto appunto l'esperimento della inattivazione, e ne conclude che il complemento non partecipa al fenomeno di isoemolisi.

Da quello che è consentito desumere dalle mie ricerche posso dire di avere osservato, anche dopo la permanenza per mezz'ora a 56°, o per dieci minuti a 58°, dei sieri, il presentarsi delle proprietà emolitiche dopo aggiunta del complemento fresco. Anzi molto più spesso la reazione positiva si è verificata partendo da sieri scomplementati ai quali si è aggiunto il complemento anzicchè adoperando sieri non inattivati, cui poi si è aggiunto o no il complemento. Dalle mie esperienze sarebbe quindi lecito concludere per la partecipazione del complesso complemento + ambocettore alla reazione emolitica, e che quindi le autolisine riscontrate sono costituite di un gruppo termostabile (ambocettore) e di un gruppo termolabile (complemento).

Voglio poi ricordare come secondo moderne vedute su la natura delle emolisine specifiche esse vanno ritenute di natura enzimatica, e si pensa che come i fermenti, possono svolgere la loro azione solo in particolari condizioni di ambiente. E appunto tali condizioni favorevoli sarebbero per es. la

legatura a 0° nel caso delle emolisine a frigore, e per le emolisine degli emoglobinurici da malaria l'impregnazione dei globuli rossi col chinino. A proposito degli emoglobinurici da malaria si sa infatti che in essi esiste una sostanza capace di emolizzare a saldo i globuli rossi di soggetti malarici precedentemente impregnati di chinino (Ghiron) (28). Ora sia nell'emolisi degli emoglobinurici da malaria che nell'emolisi a frigore pare si dia importanza al deposito di sostanze lipoidi nei globuli rossi, e questa ipotesi si ricollegherebbe agli esperimenti di Salen (29) il quale avrebbe visto che le particelle ultramicroscopicamente osservabili in condizioni normali nel siero, negli emoglobinurici a frigore con il raffreddamento a 0° aumentano di numero e di grandezza costituendosi degli agglomerati simili a fiocchi di neve, mentre il raffreddamento ulteriore aumenta l'agglutinamento delle particelle fino allo intorbidamento del mezzo; tale flocculazione si osserva anche macroscopicamente ponendo il siero in ghiacciaia ed è specifica del siero di emoglobinurico da freddo. Se si aggiungono globuli rossi le particelle colloidali del siero precipitano sui globuli non disposti a pila di moneta che sono quelli che poi, riscaldando il preparato, vengono emolizzati.

Il De Blasi (30) pensa invece che i fenomeni emolitici avvengono solo quando agiscano fattori secondarii e concomitanti (esaurimento, chinino, malaria, raffreddamento, ecc.), che impediscano la formazione di antiemolisine le quali appunto all'infuori di queste condizioni renderebbero inattive le autoemolisine.

***

La dimostrazione di auto- o isoemolisine *in vitro* nel siero che, come si è detto, è un prodotto cadaverico, non dice che esse esistono anche *in vivo*, nel sangue circolante, dove possono svolgersi azioni antagonistiche di protezione; ma altri fatti possono talvolta darci questa dimostrazione, come qualche volta avviene; ciò si è verificato in alcuni casi nei quali una trasfusione sfortunata ha messo insieme il sangue di due individui isoemolizzante e si è avuto per risultato una distruzione massiva con emoglobinuria consecutiva; in questi casi di trasfusione poichè il sangue iniettato ha conservato al massimo le sue qualità, e non ha subito nemmeno in parte il fenomeno della coagulazione, si può concludere che si tratti di isoemolisine attive *in vivo* e che le azioni emolitiche non sono esclusive del siero, cioè di un prodotto cadaverico, ma si verificano ugualmente quando si mettono insieme plasma e globuli.

Anche nell'emoglobinuria parossistica poi si possono riprodurre sperimentalmente *in vivo*, anche al di fuori degli accessi, le proprietà autoemolizzanti del plasma dopo il raffreddamento a 0° (fenomeno di Murri, fenomeno di Erlich (31) dell'emoglobinemia locale). Quindi la presenza di autoemolisine nel siero di alcuni paralitici non comporta la deduzione che azioni autoemolitiche debbano svolgersi *in vivo* nel sangue circolante; occorrono delle altre prove per ammettere ciò, ed esse potrebbero aversi nella eventuale positività dei fenomeni sul tipo di quello di Erlich. L'interesse di ricercare eventuali fenomeni di tal genere mi ha indotto a studiarli appunto in quei paralitici progressivi nei quali si è trovata positiva la reazione autoemolitica (a frigore), anche per vedere se oltre l'analogia dei fenomeni *in vitro* rispetto all'emoglobinuria a frigore, esista nei paralitici generali con autoemolisine anche analogia di comportamento riguardo ai fenomeni che si hanno nel-

l'emoglobinuria parossistica consecutivamente al raffreddamento *in vivo;* e i risultati di tali esperienze in corso saranno pubblicati in una prossima nota.

*
* *

Infine espongo quei dati di fatto inerenti a fenomeni di autoemoagglutinazione riscontrati insieme a quelli di autoemolisi nel corso delle ricerche, come risulta dalla descrizione delle esperienze riportata nelle tavole, cercando di inquadrare i reperti nelle questioni inerenti a tali fenomeni.

L'esistenza di isoemagglutinine è frequente nell'uomo; si sa poi che i sieri isoemolitici sono di regola nel medesimo tempo isoagglutinanti. La proprietà dei sieri umani di agglutinare dei globuli normali, a prescindere dalle recenti ricerche sulla normale distribuzione delle isoagglutinine in rapporto ai gruppi sanguigni, era stata trovata con una frequenza del 60 % circa presso gli ammalati in genere (Landsteiner (32), Lo Monaco (33), M. Ascoli (4), Camus e Pagniez, ecc.).

Al contrario molto raramente i ricercatori affermano di avere rinvenuto delle autoemoagglutinine. M. Ascoli (1901) (l. c.) ha affermato che il siero di individui sani può agglutinare i propri globuli rossi come quelli di altri individui sani sebbene si tratti di un debole potere non oltre la diluizione 1 su 10. Autoagglutinazione si sarebbe in seguito riscontrata, incidentalmente, in parecchi stati morbosi (polmonite, anemia, tubercolosi, lues, leucemia, tifo, cancro, infezioni varie, ecc.). Tale proprietà poi Widal (34) afferma di avere riscontrato nel sangue in casi di itteri emolitici acquisiti. Ma recentemente si pensa (Lattes (35), Mino (36)) che dai fenomeni di iso- ed autoemoagglutinazione bisogna distinguere quelli di pseudoagglutinazione (da emoimpilamento), e che specialmente molti fenomeni che sono stati descritti col nome di autoagglutinazione debbano essere ricondotti a fatti dipendenti dal potere emoimpilante più o meno intensificato. Il potere emoimpilante è legato da stretti rapporti (Mino) (37) a quello dell'aumento di velocità di sedimentazione dei globuli rossi perchè quelle modificazioni del siero che influenzano tale velocità danno modificazioni parallele del potere impilante del siero.

Sicchè secondo questi autori non sarebbero in definitiva che molto rari e anche inesistenti i fenomeni di vera agglutinazione. Altro sarebbe insomma riscontrare fenomeni di autoagglutinazione, altro dimostrare con ricerche opportune la presenza di vere agglutinine; queste vanno (essenzialmente) dimostrate (Mino) (36) adoperando sieri ad una diluizione superiore ad 1:3 - 1:4, con la prova dell'esaurimento del potere agglutinante, e con la prova dell'assorbimento della agglutinina (mediante la prima delle quali le agglutinine possono essere allontanate dal siero con sufficiente quantità di globuli rossi, mentre mediante la seconda dai globuli rossi possono poi essere riottenute (dopo digestione a caldo (45°) in sol. fisiologica dei globuli rossi).

Nel caso però della autoagglutinazione descritta da Widal (nell'ittero emolitico acquisito) per quanto vere agglutinine (in tal senso) non siano dimostrate tuttavia, come dice il Mino, non si può ammettere senz'altro che si tratti di pseudoagglutinazione riscontrandosi macroscopicamente dei fatti che non si osservano nella pseudoagglutinazione e più specialmente la formazione di una pellicola omogenea di globuli rossi che non si dissocia mediante scosse impresse al vetrino. Vere autoemolisine poi nel senso che corrispondono alle prove dette si trovano solo nell'emoglobinuria parossistica a frigore come hanno dimostrato Micheli (38) e Mino (36); ma le autoemoagglutinine in tal

forma debbono essere attivate dal raffreddamento e si rendono manifeste dopo la successiva permanenza in termostato a 37°.

Ora nelle mie ricerche ho potuto riscontrare il fenomeno chiamiamo così dell'autoagglutinazione in alcuni dei paralitici generali dei quali sono state studiate le proprietà emolitiche, e sebbene non siano state eseguite le prove per la dimostrazione di vere agglutinine (nel senso di Mino), si sono talora osservati fatti che, come nel caso degli esperimenti di Widal, indicano che si tratti di fenomeni diversi dalla pseudoagglutinazione, e precisamente si è visto in alcuni casi la formazione di pellicole compatte di globuli che con lo scuotimento non si dissolvono; inoltre si è osservato il comportamento caratteristico appunto delle autoagglutinine della emoglobinuria parossistica cioè il verificarsi del fenomeno di agglutinazione dopo il raffreddamento (a 0°) e successivo riscaldamento (a 37°) del miscuglio siero e globuli rossi. Precisamente in 14 dei 37 sieri di paralitici generale esaminati (nel 37 % dei paralitici), come appare dalla tavola riassuntiva, si sono riscontrate queste proprietà, diciamo così, autoagglutinanti.

In quattro sieri (degli ammalati P. M., P. M., M. U., T. S.) si è osservata (sempre dopo la permanenza a 0° e in termostato a 37°) la formazione al fondo dei tubi di un ammasso di globuli come vera pellicola compatta che con lo scuotimento (anche protratto) o si sollevava *in toto* senza disgregarsi, o si riesciva a scindere in lembi più o meno grandi, senza ottenere però un liquido uniformemente torbido, come avviene invece abbastanza facilmente nel caso della pseudoagglutinazione. Ora è appunto in questi casi che si può applicare quanto il Mino dice a proposito del fenomeno descritto da Widal come autoagglutinazione, che cioè esso non si può affatto identificare con la pseudoagglutinazione. In sieri di altri dieci malati (B. F., V. B., C. S., F. G., S. C., A. D., R. R., P. N., P. G., C. P.) si è riscontrata pure la formazione di una pellicola (di agglutinazione) di globuli rossi; ma dissolventesi con lo scuotimento dei tubi, sebbene più a stento di quello che avveniva nelle calottine di globuli rossi dei tubi di controllo (con globuli rossi e soluzione fisiologica); e ciò sempre si è reso manifesto dopo raffreddamento a 0° e riscaldamento dei tubi.

A proposito dei rapporti tra tali fenomeni e quelli di autoemolisi si nota che la percentuale di reazioni positive (37 %) pressapoco coincide, sia per le reazioni emolitiche che emo agglutinanti; però non può dirsi d'avere riscontrato dei rapporti stretti nel senso di un parallelismo di intensità dei due fenomeni, sebbene in quasi tutti i casi in cui si sono riscontrate autoemolisine si siano osservati più o meno evidenti e intensi, i fenomeni di autoemoagglutinazione.

*
* *

Ora per concludere cercherò brevemente di chiarire quale sia l'essenza e il significato in generale dei fenomeni auto- e isoemolitici in patologia allo stato attuale delle nostre conoscenze.

La presenza di isoemolisine, come s'è visto, è lungi dall'essere rara; quella di autoemolisine, per quanto più raramente, è stata riscontrata in un notevole numero di casi.

Riguardo alle emolisine presenti nelle malattie acute che non s'accompagnano nè a distruzione di globuli rossi, nè ad emoglobinuria è probabile che la loro funzione sia scarsa; mentre una certa importanza deve avere l'ufficio

delle emolisine riscontrantisi sia durante stati acuti con marcata ipoglobulia, che negli stati cronici con ittero e anemia. Si deve insomma ammettere che esistono, come dice Pagniez, delle sindromi cliniche con sieri iso- od autoemolitici nelle quali sembra logico attribuire ad una esagerata emolisi una parte dei fenomeni morbosi, come probabilmente avviene negli stati metaluetici, a prescindere, s'intende, dalla emoglobinuria parossistica nella quale è ben preponderante l'importanza patogenetica delle emolisine.

Volendo poi da un punto di vista conclusivo esaminare l'essenza del fenomeno dell'iso- ed autoemolisi, prescindendo dalla funzione dell'eteroemolisi sperimentale, può dirsi che esso è in definitiva l'espressione di un processo immunitario consistente nella produzione di anticorpi emolitici in seguito alla messa in libertà di antigeni derivanti dalla lisi globulare verificantesi nell'organismo in varie contingenze, quali stravasi sanguigni cavitari, o come conseguenza di intossicazioni e tossinfezioni in genere.

L'organismo, ripetiamo, può subire i danni di tali modificazioni umorali e l'isoemolisi può aggiungere il suo contributo causale a quello di agenti microbici o tossinici. Di più il processo emolitico potrà in certi casi prevalere sulle cause tossiche o infettive, e risalteranno i fenomeni ematici, verificandosi quelle malattie emolisiniche, delle quali, come afferma Pagniez, non si ha ancora che qualche esempio di un interesse straordinario, ma che probabilmente devono avere una frequenza più grande di quello che sembri.

Vi sono poi malattie a carattere essenzialmente emolitico risultanti da un disquilibrio umorale primitivo: l'emoglobinuria parossistica ci offre un esempio di tali malattie, e ci fa intravvedere che non debba essere la sola di simili sindromi aventi per substrato una tale alterazione plasmatica e globulare.

Anche in questi limiti dunque il fenomeno emolitico appare ben degno di interesse in patologia. Così si esprime Pagniez in proposito. « È una questione ancora in piena evoluzione. Da una più profonda conoscenza della frequenza e del meccanismo esatto dell'emolisi si è in diritto di attendere dei grandi progressi, tanto dal punto di vista dottrinale che da quello delle applicazioni terapeutiche ».

Ma pensiamo — è quanto ci suggeriscono le ricerche eseguite — che forse anche dal punto di vista diagnostico la reazione emolitica studiata può essere suscettibile di ulteriore sviluppo, come già sembra intravedersi nella paralisi generale, nella quale la reazione emolitica a frigore studiata ravvicina codesta malattia alla emoglobinuria a frigore, sindrome che appunto si tende ad identificare con le malattie metaluetiche. È inoltre facile scorgere di quali conseguenze possa essere il ravvicinamento e l'analogia di comportamento dal punto di vista sierologico in queste due sindromi metaluetiche, analogia il cui studio appare pieno di così interessanti sviluppi.

Luglio 1933-XI.

RIASSUNTO.

L'A. dopo una rassegna sull'argomento dei fenomeni emolitici espone le ricerche sulle autoemolisine a frigore in 37 paralitici generali, nei quali le ha riscontrate in 15 casi. Ha studiato anche i fenomeni di vera autoemoagglutinazione nel senso di Micheli e Mino. Rileva l'analogia di comportamento tra la paralisi generale e l'emoglobinuria parossistica a frigore, malattia pure a tipo metaluetico, e indica l'interesse di ulteriori sviluppi dello studio di tale

analogia, e del rapporto tra la presenza di anticorpi autolitici e le alterazioni fisico-chimiche del siero dei metasifilitici.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Ph. Pagniez. In E. Sergent: *Trattato di patol. med. e terapia appl.*, vol. X (*Sang*). A. Maloine et Fils, éd., Paris, 1922.

(2) Guillain e J. Troisier. *L'autoagglutination et l'autolyse dans la biligénie hémolytique*. C. R. Soc. Biol., 1909, vol. 2, pag. 463.

(3) Maragliano. X Congresso di Medicina Interna di Lipsia, 1892.

(4) M. Ascoli. *Isoagglutinine ed isolisine nel siero di sangue umano*. Boll. Soc. Med.-Chir. di Pavia, 1901, 18 gennaio e 5 luglio, e Münch. Med. Woch., 1901, pag. 1239, e 1902, pag. 582.

(5) Eisenberg. Wien. Klin. Wochensch., 1902, n. 27.

(6) Cattaneo. *Scritti medici nel 25º anniversario d'insegnamento clinico del prof. Riva*. Parma, 1902.

(7) F. Micheli. *Potere litico e antiemolitico del siero di sangue umano*. Scritti medici in onore di C. Bozzolo. Torino, 1904.

(8) Bezzola. Clinica Medica, n. 6, 1902.

(9) Alessandri. *Per la diagnosi dei cancri, specialmente viscerali*. XXII Congresso della Società di Chirurgia di Roma; Policlinico, Sez. Pratica, fasc. 48, 1909.

Id. *Sulla esistenza di isolisine nel sangue dei cancerosi, specialmente dal punto di vista della importanza diagnostica*. Arch. di Farmacologia sperimentale e Scienze affini, vol. 11, fasc. 5.

(10) A. Alberti. *Ricerche sull'isolisi dei malati di psicosi maniaco-depressiva*. Giornale di Psichiatria clin. e Tecnica manicomiale, fasc. 3 e 4, 1905.

(11) A. D'Ormea. *Reazioni del sangue pellagroso sul sangue estraneo e sul plasma dei propri tessuti*. La Riforma Medica, vol. 1, n. 7, 1902.

(12) G. S. Gatti. *Ricerche sulle proprietà emolitiche e citoprecipitanti del siero di sangue di pellagroso*. Riv. pellagrologica ital., a IX, n. 5, settembre 1909.

(13) L. De Lisi. *Isolisine e potere antitriptico del siero di sangue dei pellagrosi*. Riv. di Patologia nervosa e mentale, vol. XVIII, fasc. 7, 1913.

(14) G. M. Crile. *Hemolysis with special reference to cancer and tubercolosis*. Journ. med. Research, october, 1908.

(15) F. Ibba. *Citolisine termolabili e coclostabili nel sangue dei psicopatici*. Rivista sperimentale di freniatria e Medicina legale, 1906.

(16) C. Todde. *Ricerche sull'isolisi in isterici ed epilettici*. Arch. di Psichiatria, Med. legale e Antropologia criminale, 1906.

(17) Benigni. *Ricerche sulle emolisi nei malati frenastenici infimi*. Arch. di Psichiatria, Antropol. criminale e Med. legale, vol. XXIX, anno 1906.

(18) Juschtschenko. *Untersuchung der fermentatives Prozesse bei Geisteskranken*. Zeitsscrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 8, H. 2.

(19) E. Vogt. *Ueber Autolysin im Blute bei schwerer Lungen-tuberkulose*. Münch. med. Woch., 1910, n. 1, pag. 15.

(20) Chauffard et Vincent. *Hémoglobinurie hémolitique avec ictère polycholique aigu*, Sémaine Médicale, 1909.

(21) C. G. Roberti. *Ricerche ematologiche e sierologiche in malati di mente (amenti, dementi precoci e melanconici)*. Rassegna di Studi Psichiatrici, vol. XVIII, f. 1, 1929.

(22) Donath e Landsteiner. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 58, S. 173.

(23) H. Frank. *Ueber Autolysine im Blute bei Infectionskrankheit*. Ibid., vol. 69, fasc. 5-6, pag. 399.

(24) Widal e Weissenbach. (*Tecnica emolisi*). Citati da Pagniez in Sergent, ecc.; v. (1).

(25) J. Camus e Ph. Pagniez. *Questione riattivazione emolisine col complemento*. Citati da Pagniez in Sergent, ecc.; v. (1).

(26) Richardtz, Dufourt. Citati da Pagniez in Sergent, ecc.; v. (1).

(27) Matsumaga. *Untersuchung über Isohamolysine*. Kyoto-Ikadaigaku Zasshi, 1931, V, n. 6, pag. 210.

(28) M. Ghiron. *Sulla emoglobinuria dei malarici*. Il Policlinico, Sez. med., vol. XXXII-M., fasc. 1, gen. 1926.

(29) Salem. *Osservazioni ultramicroscopiche sul siero di emoglobinurico a frig*. Citato da Ghiron; v. (27).

(30) Di Blasi. Citato da Ghiron: v. (27).
(31). Erlich. (*Fenomeno di E.*) Deutsche med. Wochenschr., 1881, n. 16.
(32) K. Landsteiner. *Zur Kenntniss der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutes und der Lymphe.* Zentr. f. Bacteriol. (Orig.), 1900, vol. XXVII, pag. 361.
Id. *Ueber agglutinationserscheinungen normales menschlischen Blutes.* Wien. Kl. Woch., 1901, pag. 1132.
Id. *Hämagglutination und Hämolyse.* Hdb. d. Bioch.
Landsteiner und Leiner. *Ueber Isolysine und Isoagglutinine in menschlischen Blut.* Zentr. f. Bacter. (Orig.), 1905, vol. 38, pag. 548.
(33) Lo Monaco e Panichi. *Sul fenomeno dell'agglutinazione nel sangue dei malarici.* Rif. Med., 1902, n. 33-35.
(34) F. Widal, P. Abrami et M. Brulé. *Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis.* C. R. Soc. Biol., 1908, vol. 64, pag. 655.
(35) L. Lattes. *Sulla proprietà emoimpilante dei sieri umani.* Boll. R. Acc. Peloritana, 1921-22.
Id. *Sulla agglutinazione del sangue.* Haematologica, 1922, vol. 3, fasc. 1.
Id. *Echte Hämagglutination und Pseudo-agglutination in Bezug auf die Bluttrasfusion.* Klin. Woch., 1923, n. 26.
(36) P. Mino. *Ricerche sull'agglutinazione dei globuli rossi nell'uomo.* Il Policlinico, Sez. Med., vol. XXX-M., fasc. 11, novembre 1923, e vol. XXXI-M., fasc. 2, febbraio 1924.
(37) Id. *Contributo alla conoscenza dell'emoimpilamento.* Rif. Med., 1923, n. 21.
(38) F. Micheli. *Osservazioni e ricerche sull'emoglobinuria parossistica a frigore.* La Clin. Med. Ital., 1915.

IV.

Ospedale del Littorio - Padiglione Baccelli.

Paratiroidi ed osteite fibrosa cistica.

Prof. L. Ficacci, medico primario.

L'isolamento dell'ormone paratiroideo, lo studio del meccanismo regolatore del metabolismo fosfo-calcico, la riproduzione sperimentale delle cosidette distrofie ossee, l'isolamento della sindrome di iperparatiroidismo e il riferimento ad essa della malattia di Recklinghausen, i successi operatori ottenuti in questa malattia con lo intervento chirurgico sulle paratiroidi, dimostrano il notevole cammino fatto in questo campo dell'endocrinologia grazie ai progressi della biochimica e alla stretta collaborazione del laboratorio e della clinica.

Senonchè in questo periodo ancora formativo e di ricerche febbrili, il chirurgo che tanto ha contribuito alla creazione di questo nuovo capitolo di patologia, seguendo un concetto univoco molto ampio ha riportato nel campo delle paratiroidi malattie svariate ed oscure, allargando forse troppo la sua azione ed esponendosi ad evidenti insuccessi.

Per questo si chiede al laboratorio un filo conduttore atto a svelare l'interessamento delle paratiroidi anche quando la calcemia globale non risulti alterata, e sono perciò allo studio la curva calcemica dopo iniezione di paratormone (Himmelmenn), la reazione paratireogena di Berencsy, l'ipercalcemia provocata (Jehanly) la facoltà calciofissatrice dell'organismo dopo somministrazione di calcio (Foà).

Finora però queste prove sono allo studio e in ogni modo esse non ci dispenseranno mai dall'osservazione clinica, osservazione che spesso controlla la prova del laboratorio pure essendone a sua volta controllata.

Anche nel campo della cosidetta osteite fibrosa cistica l'accordo fra gli Autori è tutt'altro che completo sia sulla sua essenza infiammatoria dalla maggior parte negata, sia sui suoi rapporti con le cosidette cisti delle ossa e con la malattia di Recklinghausen. La stessa variabilità dei reperti calcemici si presta a conclusioni diverse.

Ad ogni modo è evidente la tendenza di molti AA. a fare della cosidetta osteite fibrosa una forma circoscritta di cui la malattia di R. sarebbe la forma diffusa.

Caso I. — R. G.

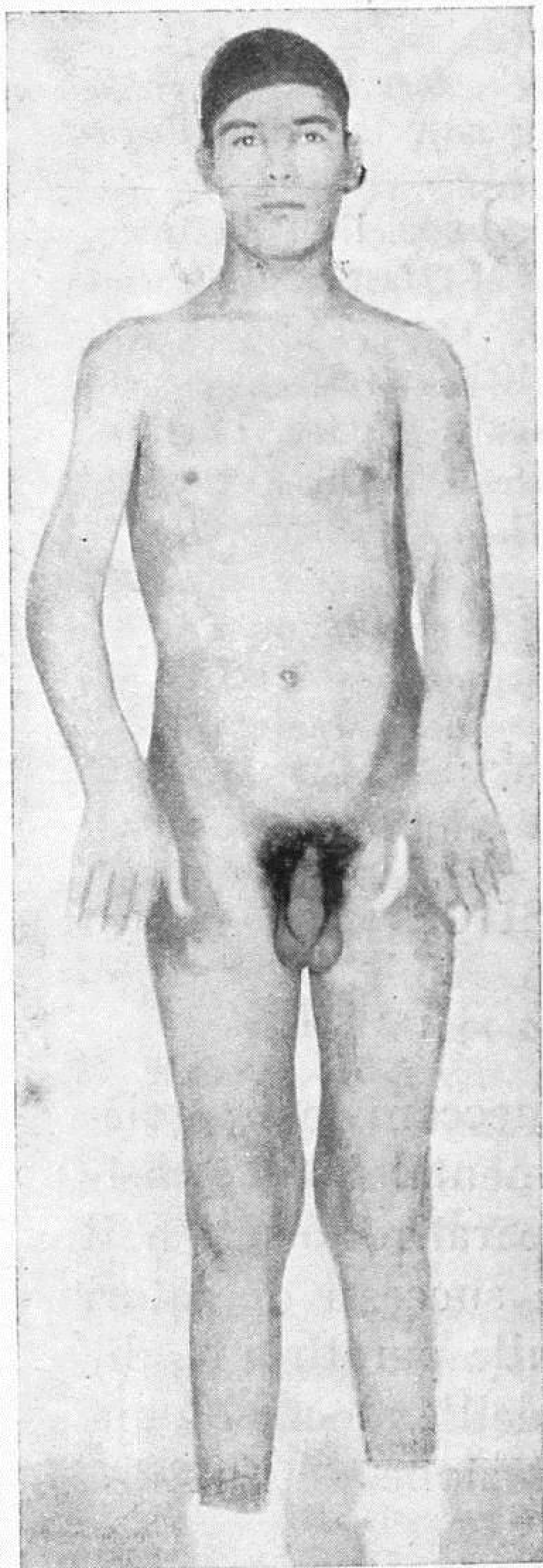


Fig. 1. — R. G. - Si notino i versamenti nelle ginocchia, la semiflessione del gomito d. con l'ipotrofia muscolare del braccio d.

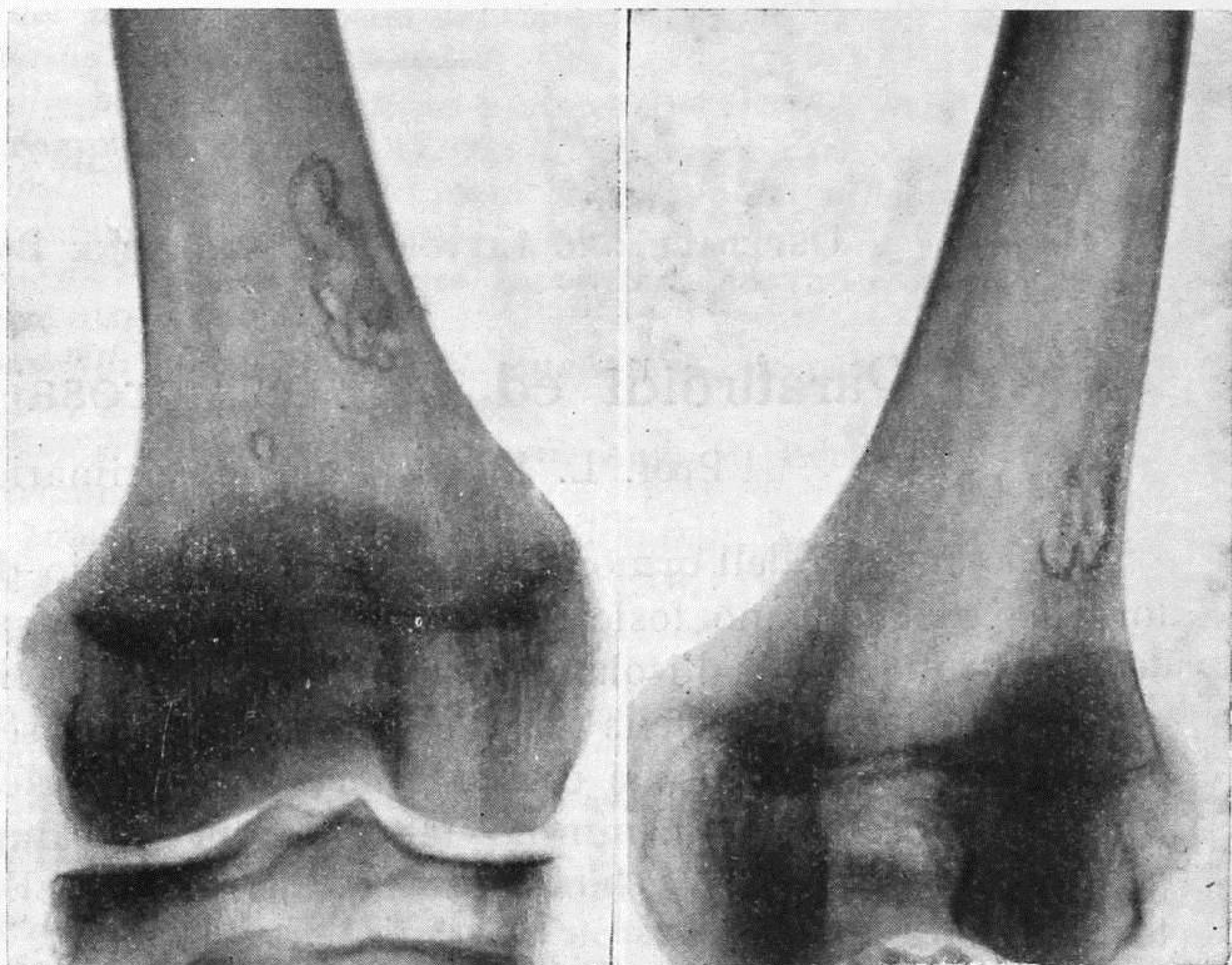


Fig. 2. — Focolai di osteite cistica nelle metà inferiori delle diafisi femorali.

Nelle osservazioni qui riportate l'aspetto radiologico e l'aspetto istologico della cosidetta osteite fibrosa cistica sono stati invece trovati non come fatto essenziale e come malattia a sè, ma come reperto in malati i quali portavano affezioni articolari ad andamento recidivante ed in malati che avevano in atto infezioni anche extra articolari.

In uno di essi la lesione ossea è stata seguita sino alla sua totale scomparsa, in un altro essa è notevolmente migliorata; in molti è stata praticata la calcemia durante la osservazione ospitaliera e se ne sono potute pertanto seguire le variazioni.

Primo malato: R. G. (fig. 1). — Giovinetto di anni 16 già malarico senza eredità tubercolare. Entrò nell'Ospedale del Littorio nel giugno 1932 ma quattro mesi prima era stato già curato in altro Ospedale per dolori vivi articolari, febbre moderata, modico gonfiore specialmente delle due ginocchia e dei gomiti. Era uscito migliorato dopo 40 giorni di degenza ma rientrava per una ripresa della malattia.

Presentava dolenzia spiccata dei gomiti e delle ginocchia con limitazione della funzione, ipotrofia lieve dei muscoli delle coscie, e versamento evidente nelle due ginocchia.

Organi interni sani. Urine sane. La puntura esplorativa di un ginocchio fece estrarre liquido filante con linfociti e polinucleati in parti approssimativamente uguali. Cultura del liquido negativa, inoculazione nella cavia negativa. Cutireazione positiva. Wassermann reazione negativa.

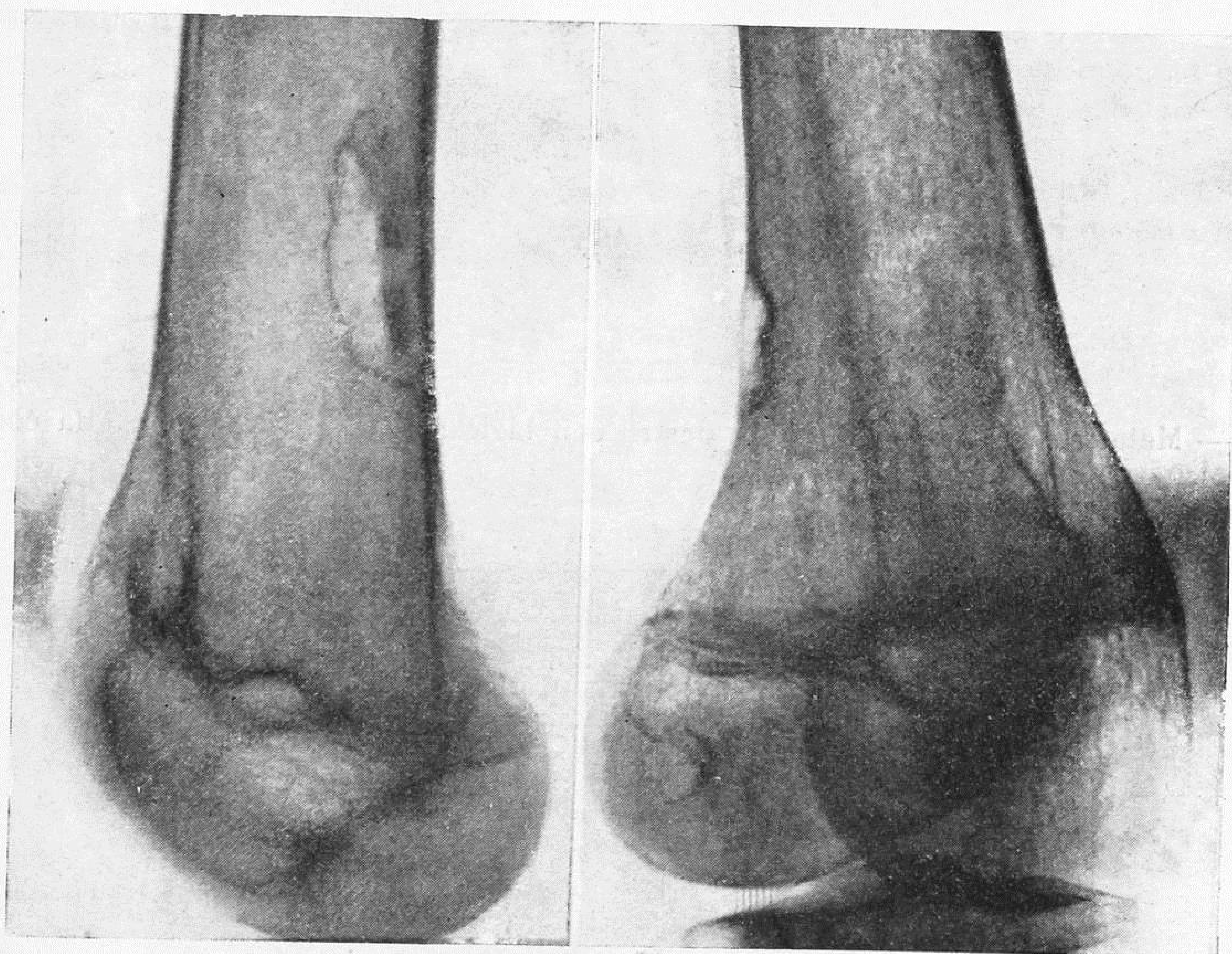


Fig. 3. — Dettaglio della figura precedente. Si vede il sottile guscio osseo che limita esternamente la lesione.

Calcemia mmgr. 85 %. Esame radiografico del torace negativo.

La radiografia delle ginocchia fece rilevare l'allontanamento dei capi articolari con l'integrità di essi e nelle regioni metafisarie inferiori dei due femori, faccia postero mediale a destra e postero-laterale a sinistra, dimostrò la presenza di areole trasparenti nettamente limitate da un sottile guscio osseo, areole che si approfondivano nella corticale (fig. 2 e 3). L'esame sistematico del resto dello scheletro fu negativo.

Con la cura salicilica e il riposo l'ammalato migliorò nello stato generale ma il liquido stentò molto a riassorbirsi. Fu allora sottoposto a iniezioni di paratormone Choay due fialette al giorno per 20 giorni. Una radiografia praticata dopo tale cura non mostrò alcuna modificazione della lesione ossea e anche la calcemia restò pressochè invariata (0,90 %).

Successivamente furono praticate iniezioni endovenose di calcio e fu somministrato per bocca prima olio di fegato di merluzzo e poi sterogyl (40 gocce al giorno) in ultimo furono fatte irradiazioni di raggi ultravioletti.

Ad onta di tali cure il paziente dopo quattro mesi di degenza ebbe di nuovo versamenti nelle due ginocchia con aumento di dolore e aumento moderato della temperatura.

Caso II. — P. A.

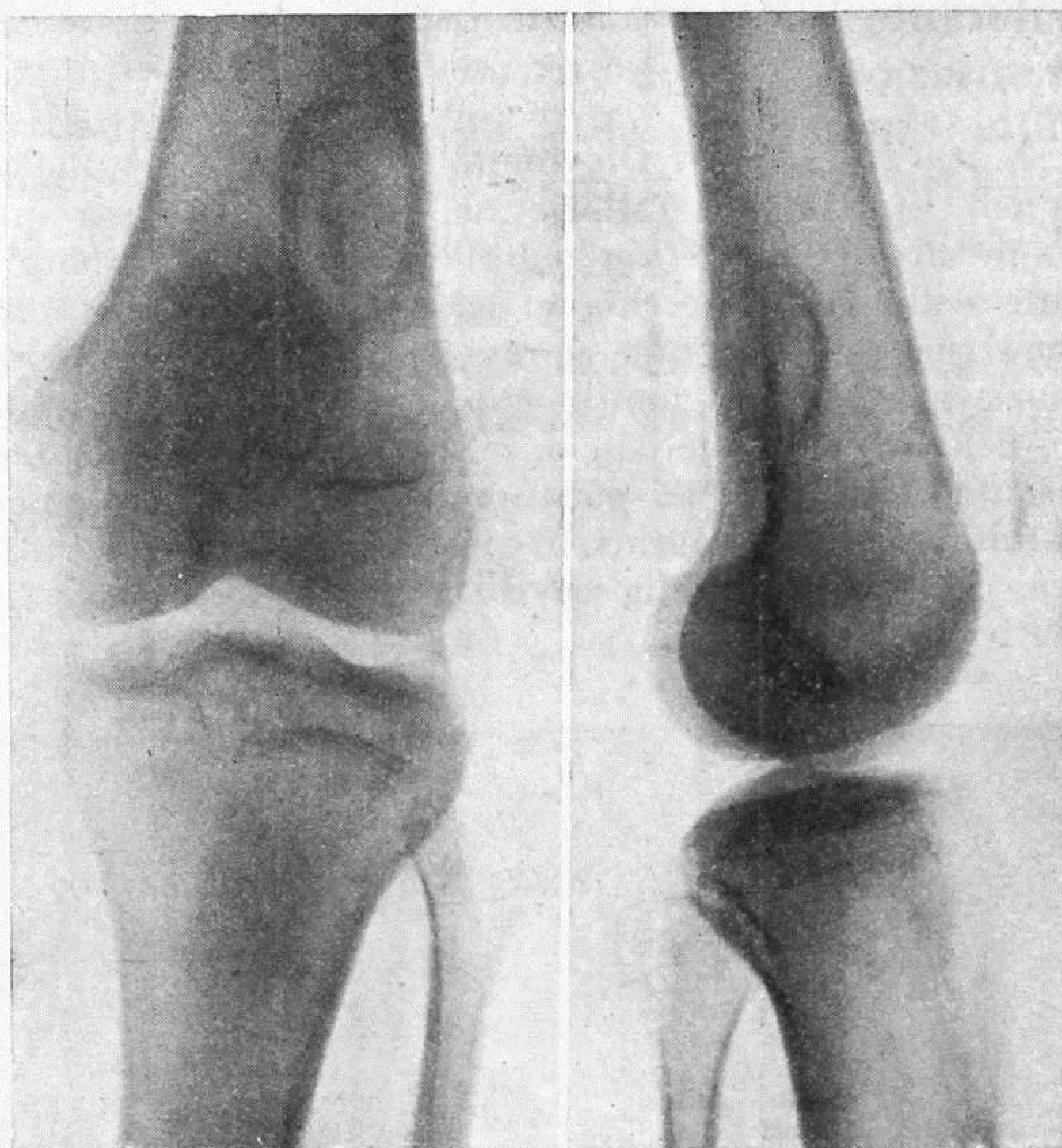


Fig. 4. — Metafisi inferiore del femore destro con la lesione che arriva fino alla corticale.

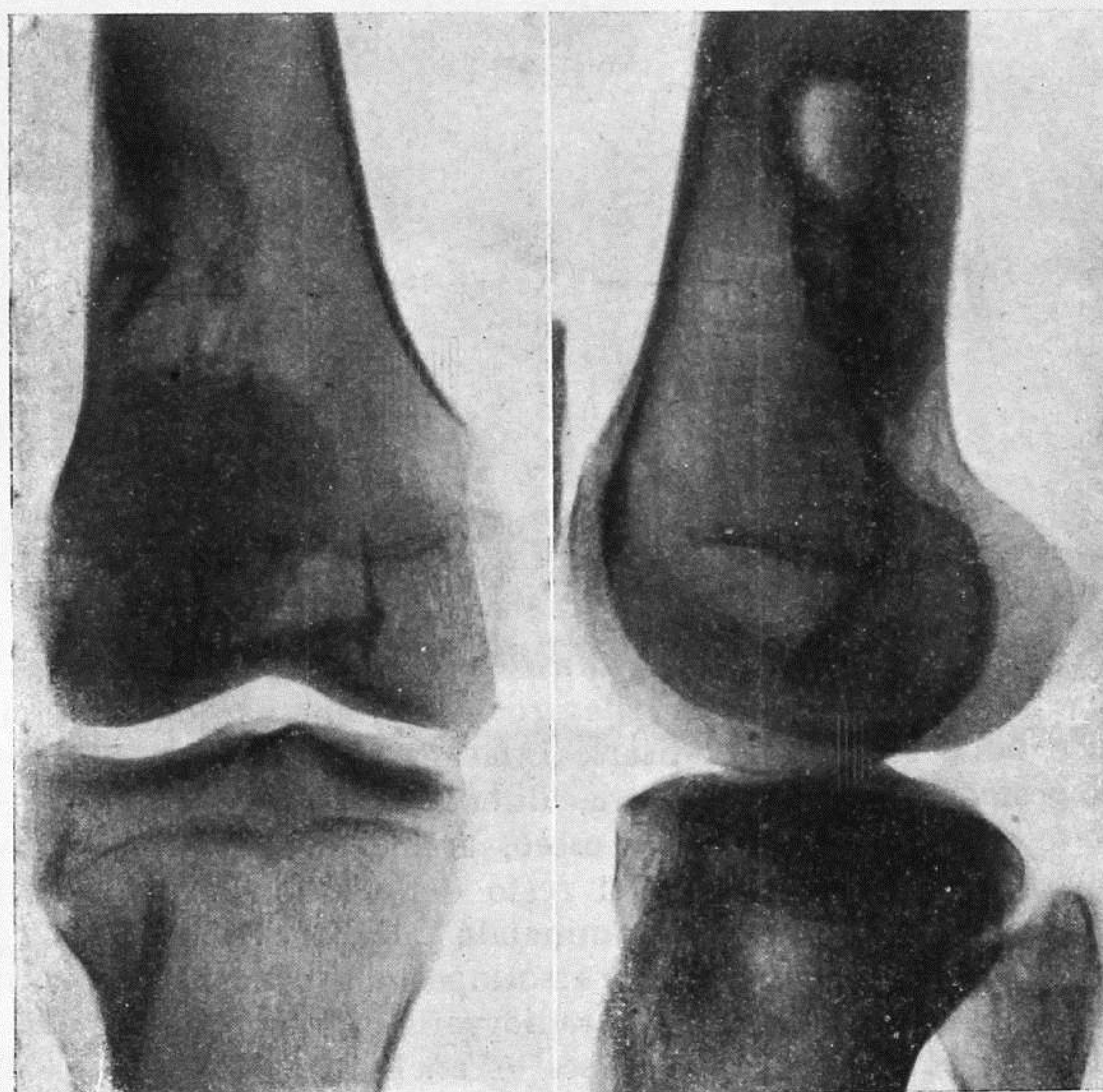


Fig. 5. — La stessa a. dopo l'intervento biopsico. Si vedono le tracce dell'antica lesione areolare e l'addensamento del margine della breccia operatoria.

La calcemia, praticata dopo quattro mesi di degenza, dava cifre normali, il radiogramma non mostrava modificazioni apprezzabili della lesione ossea.

In questo malato sotto la direzione del prof. Puntoni furono praticate con esito negativo due emoculture per la ricerca del bacillo di Koch col metodo di Lowenstein. Il malato uscì dopo un anno di degenza molto migliorato ma non guarito.

SECONDO MALATO: P. A., muratore, di anni 26.

Negava eredità tbc. Parecchi mesi prima di entrare in Ospedale era stato malato con dolori articolari, modica febbre lieve gonfiore delle ginocchia.

Era stato curato in casa.

Nel marzo '32 fu ricoverato in Ospedale perchè mentre lavorava era caduto pesantemente sulle ginocchia.

L'esame radiologico fece rilevare la integrità dei capi articolari mentre nella sezione metafisaria inferiore del femore destro fu rilevata una lesione anulare trasparente, nettamente circoscritta da un sottile strato osseo, del volume di una piccola noce che si approfondava nella sostanza corticale (fig. 4).

Radiografia del torace negativa.

Cutireazione positiva.

Wassermann negativa.

In questo malato fu praticata una biopsia. Guarì per prima intenzione ma continuò ad accusare dolori articolari ed a zoppicare (è in causa con l'istituto delle assicurazioni ed ora nega qualunque malattia precedente).

L'esame radiologico del femore eseguito un anno dopo l'intervento ha fatto rilevare le tracce della antica lesione areolare, la breccia operatoria e l'addensamento irregolare del margine dell'osso operato (fig. 5).

TERZO MALATO: L. S. Nel terzo malato (pontarolo, di anni 47, blenorragico più volte, senza eredità tubercolare), gli attacchi poliarticolari si erano più volte ripetuti nello spazio di 5 a 6 anni per cui era rimasto a letto 15-20 giorni per volta.

CASO III. — L. S.



FIG. 6. — Caso III. L. S. Nella figura di destra si vedono le lacune ossee nella metafisi inferiore del femore, in quella di sinistra si vede la linea articolare sfumata e in parte ristretta.

Entrò in Ospedale il 20 agosto 1932 con dolori vivi ai gomiti ed alle ginocchia, limitazione notevole della funzione e febbre intorno ai 38°. Nelle ginocchia fu constatato versamento bilaterale che alla puntura si mostrò formato da un liquido filante ricco di polinucleati e di grandi cellule piatte. La inoculazione di tale liquido nella cavia fu negativa.

Un primo esame radiologico non fece rilevare evidenti lesioni dei capi articolari, mentre a carico della metafisi inferiore del femore destro fece rilevare una larga zona formata da lacune chiare di dimensioni ineguali, lacune centrali, endossee, a contorni sfumati.

Una seconda indagine radiologica eseguita il 27 ottobre 1932 mostrava che la lesione ossea metafisaria era invariata e che la linea articolare era sfumata a destra e in qualche punto ristretta (fig. 6). I capi articolari grigiastri, il disegno delle trabecole non netto.

L'atrofia ossea era accentuata sul condilo interno.

Nel ginocchio sinistro trabecolatura grossolana senza segni di atrofia dei capi articolari.

Gomiti destro e sinistro senza alterazioni evidenti dei capi articolari.

Il 21 marzo l'esame ripetuto a carico delle ginocchia e dell'estremità inferiore dei femori fece rilevare che i caratteri radiologici a carico dei capi articolari erano pressochè



Fig. 7. — Zona areolare a lacune di dimensioni ineguali, endoessee. Nelle tre figure si può seguire il processo di ricalcificazione che si è compiuto gradatamente. Le radiografie successive non mostravano tracce della lesione.

immutati mentre invece le zone di rarefazione a tipo di tarlatura a carico del femore erano appena rilevabili.

Il malato in questo periodo era stato sottoposto a cure endovenose di calcio con olio di fegato di merluzzo e di vitamina D.

Il liquido articolare stentò molto a riassorbirsi e l'ammalato ebbe una ricaduta dopo un mese: una nuova puntura mostrò gli stessi caratteri della prima, ma la cultura fu negativa, emocoltura negativa. Calcemia mm. 9,5 %, 10,5 mmgr.

L'esame radiologico del torace fu negativo.

L'esame radiologico eseguito l'11 maggio 1933 dimostrò la scomparsa delle zone di rarefazione a carico della metafisi inferiore del femore destro (fig. 7).

QUARTO AMMALATO: A. G., anni 46, cameriere di albergo, disoccupato.

Ha sofferto due volte blenorragia e ulceri multiple non seguite da manifestazioni cutanee.

4 anni fa ammalò con febbre e tosse e dopo 15 giorni cominciò a sputare abbondantemente talora a bocca piena. Da allora tossisce ed ha espettorazioni abbondanti. Raramente febbre.

CASO IV. — A. G.

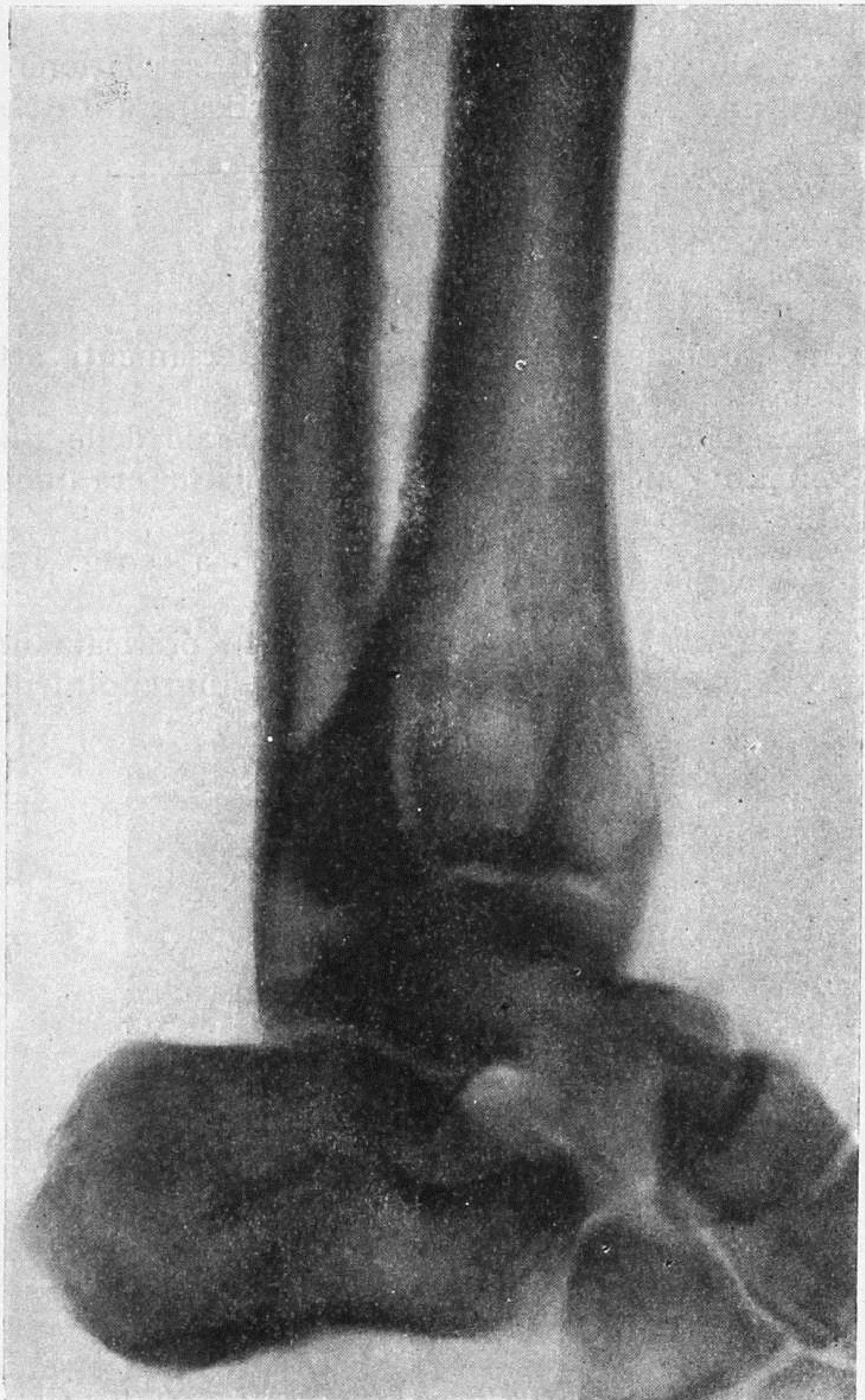


FIG. 8. — Osteortropatia ipertrofizzante pneumica. Orletto periostale della tibia e del perone.

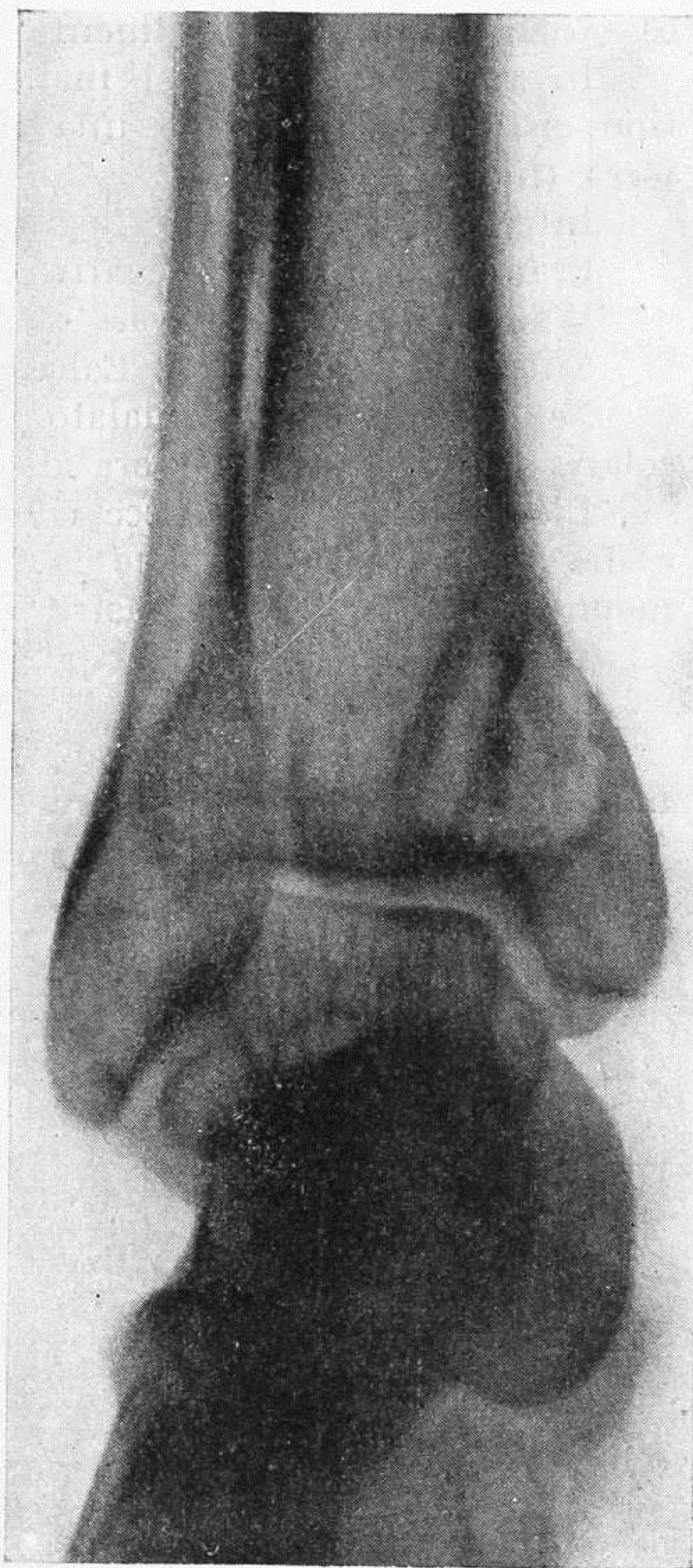


FIG. 9. — Dettaglio della precedente. In corrispondenza del malleolo tibiale si vede una cavità con sepimento verticale a tutta altezza.

Da due anni soffre di dolori ossei diffusi, prevalentemente nelle ginocchia nei polsi e nelle articolazioni tibiotarsiche ed ha notato che le ginocchia e i piedi si sono gonfiati. I dolori non sono molto violenti ma quasi continui, con esacerbazioni, e gli danno fastidio a camminare.

Il 1° gennaio del 1933 entrò nell'Ospedale del Littorio perchè i dolori erano più vivi del solito e la tosse era più insistente.

All'esame presentava uno stato generale scadente, leggero enfisema dei polmoni con rientramento ispiratorio degli spazi intercostali a sinistra ove il fremito vocale era aumentato e nella respirazione si avvertivano dei rantoli a medie bolle.

Le mani grosse con dita a bacchetta di tamburo, unghie a vetro d'orologio. leggermente cianotiche: si notava un ingrossamento dei polsi e un ingrossamento degli estre-

mi inferiori delle gambe. Nelle ginocchia l'ingrossamento era mascherato ed accompagnato da un lieve versamento.

L'esame radiologico del torace, previa iniezione bronchiale di lipiodol, dimostrò una buona visibilità della biforcazione bronchiale, buona visibilità dei bronchi basali, ma non fu dato scorgere ombre nettamente referibili a bronchiectasie.

Il radiogramma della mano e del polso mostrò un ispessimento corticale dei metacarpi e delle falangi, con osteofitosi delle falangi. Non mostrò orletti periostali lungo le ossa tubulari degli avambracci, invece fece rilevare un ispessimento periostale sulle ossa della gamba, specialmente delle tibie (fig. 8).

In corrispondenza del malleolo tibiale sinistro si notò una zona di rarefazione a tipo cistico grande come una moneta da una lira, con sepimento verticale a tutt'altezza (figg. 8 e 9).

Interlinea articolare offuscata.

Esame dello sputo negativo per la tbc.

Wassermann: negativa.

Cutireazione negativa. Calcemia variante da mmgr. 95 a ctg. 1,15 %.

Nel gennaio '34 il malato rientrò in Ospedale. Non si rilevarono versamenti articolari, lo stato generale era discreto, diminuita l'espettorazione.

L'esame radiologico fece rilevare la persistenza del risentimento periostale delle tibie e dei peroni e mostrò che la cavità contenuta nel malleolo tibiale sinistro era molto meno visibile che nelle lastre precedenti.

La calcemia più volte ripetuta ha dato valori variabili da centg. 1,08 a centg. 1,38.

Reperto biopsico del caso N. 2. — Nel 2° malato di questo gruppo fu praticata una biopsia di cui riportiamo qui il reperto istologico a piccolo e a forte ingrandimento.

REPERTO DELLA BIOPSIA DEL CASO II.

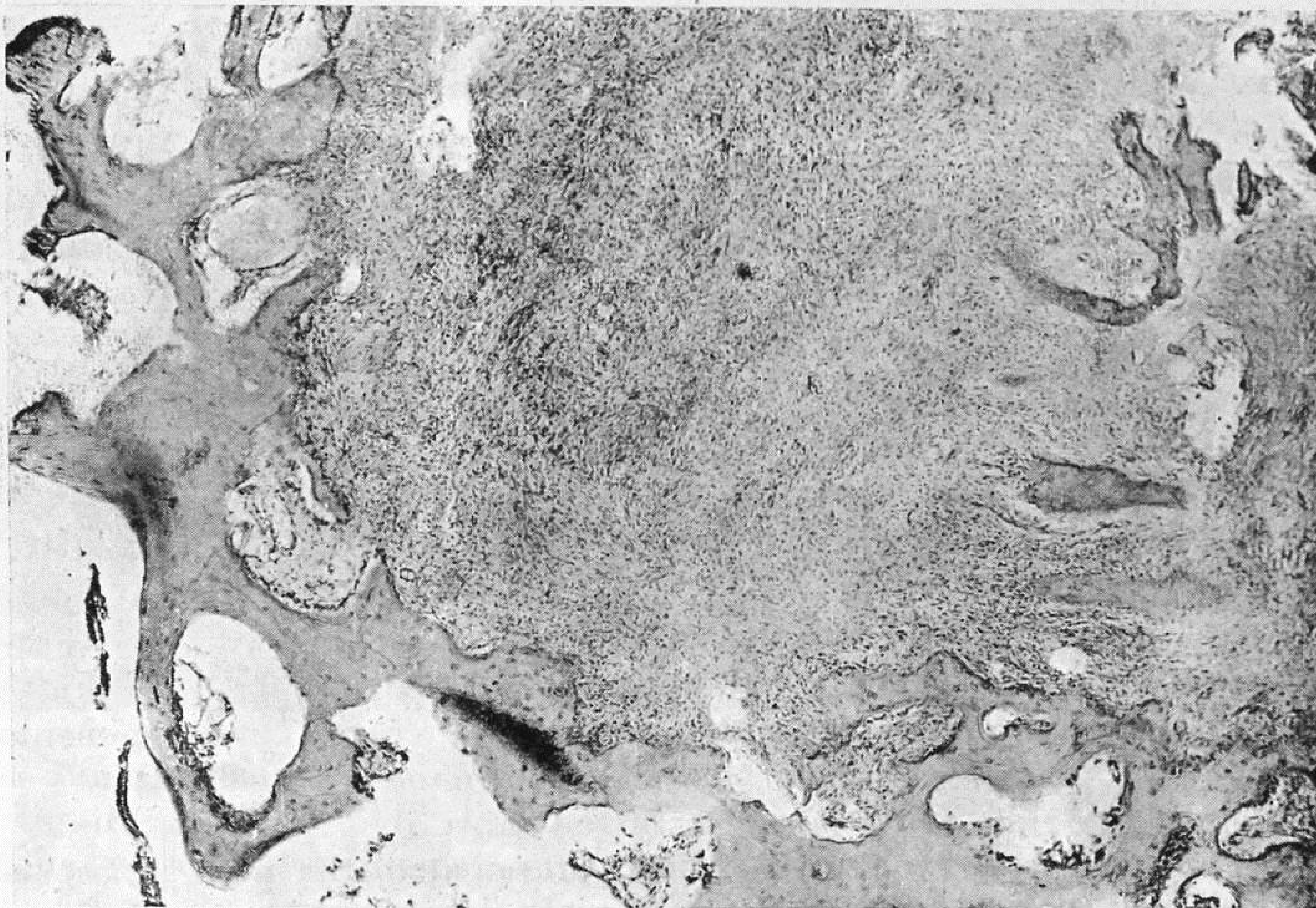


FIG. 10. — Riassorbimento delle trabecole ossee. Formazione di grandi spazi ripieni di tessuto fibroso: formazione di piccole cavità senza parete propria e senza alcun rivestimento cellulare continuo. Isole ossee ben conservate, dissociate come fjords nel tessuto di sostituzione.

Nella fig. 10 si rileva chiaramente il riassorbimento delle trabecole ossee e la formazione di grandi spazi pieni di tessuto fibroso.

Si vedono inoltre piccole cavità senza alcuna membrana propria e senza alcun rivestimento cellulare continuo.

Isole ossee ancora ben conservate e dissociate come fjords si rilevano nel tessuto di sostituzione.

La fig. 11 è un dettaglio della figura 10.

Essa mostra che il materiale contenuto nei grandi spazi risultanti dal riassorbimento delle lamelle ossee è formato da tessuto connettivale ricco di cellule più o meno fusate.

Caso II.

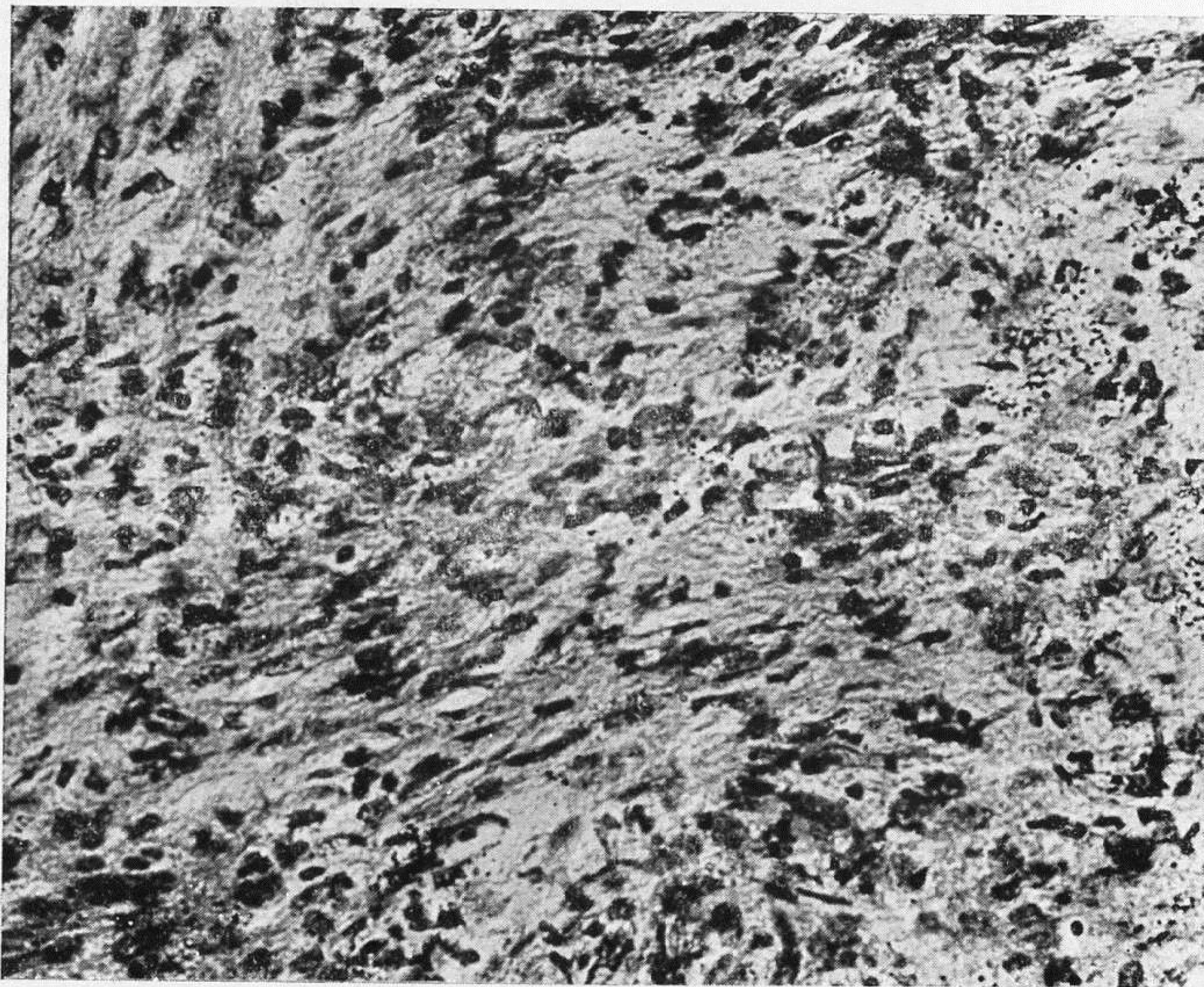


Fig. 11. — Dettaglio della precedente. Tessuto fibroso ricco di cellule contenuto nei grandi spazi della figura 10.

Quinto ammalato: N. G., muratore, anni 29.

Eredità sana, 9 fratelli sani, due morti in guerra.

Nove anni fa, in seguito ad una distorsione ebbe sinovite nel ginocchio sinistro, durata circa un mese. Due anni fa nell'inverno febbre moderata e dolori articolari che durarono una ventina di giorni. In novembre 1932 dolori accentuati ai gomiti ed alle ginocchia con febbre ed entrò in ospedale il 21 novembre, con versamento moderato in tutte due le articolazioni delle ginocchia. L'esame degli organi interni era negativo. Radiografia del torace: negativa. Cutireazione e Wass. R.: negative.

Si giovò molto di una cura salicilica.

I radiogrammi delle ginocchia eseguiti il 26 novembre 1932 sia nella proiezione sagittale che laterale non mostrarono alterazioni grossolane dello scheletro osseo.

Ginocchia in atteggiamento valgo con rapporti tra i due piani articolari modificati da questo stato. Lontano dalla linea articolare nel tratto intercondiloideo dei due femori specialmente a carico del femore sinistro si notarono invece piccole zone di rarefazione di cui alcune piccolissime quasi a tarlatura (fig. 12).

Un esame appositamente praticato per le diafisi femorali confermò che l'alterazione già rilevata era limitata alla porzione intercondiloidea dei femori, specialmente a sinistra. Si notavano cioè piccole rarefazioni a mo' di tarlatura che occupavano la parte

media della diafisi nel tratto intercondiloideo. Nel radiogramma di profilo tali alterazioni non sono visibili.

La calcemia più volte ripetuta ha dato valore variante da 1,45 % a 1,50 %.

Caso V. — N. G.

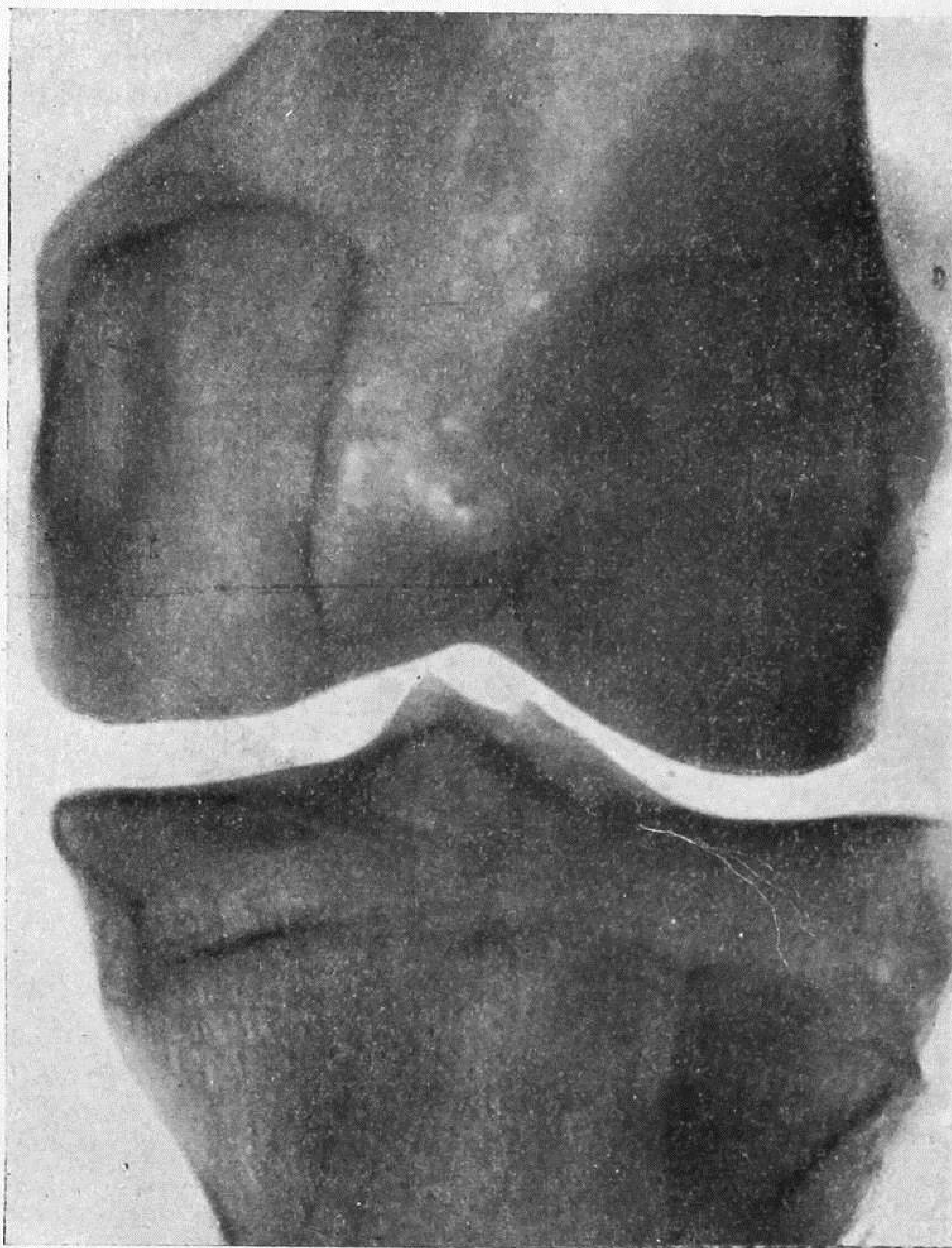


Fig. 12. — Ginocchio sinistro. Si notino le zone di rarefazione nel tratto intercondiloideo del femore.

Sesto ammalato: V. A., donna di anni 40, maritata, non ha mai concepito. Nulla nell'anamnesi remota. A 20 anni processo febbrile irregolare durato qualche mese e terminato lentamente. Sposata diciannove anni fa ebbe cistite, da allora ha secrezione dai genitali. Alla fine del dicembre 1932 ammalò con astenia cefalea, malessere. Visitata da un sanitario dopo qualche giorno, fu constatata una febbre alta che durò circa due mesi. L'ammalata migliorò lentamente, ma non guarì. Dopo qualche tempo ricadde e in questo periodo insorsero dolori alle gambe e alle braccia e pare che essa notasse piccole tumefazioni arrossate che duravano pochi giorni sulla superficie anteriore delle gambe e sulle superfici esterne degli avambracci.

Dopo tre mesi potè alzarsi. Ritiene che non avesse febbre ma si sentiva molto debole e passava buona parte della sua giornata a letto.

Nel luglio 1933 la febbre si riaccese alta per un lungo periodo con dolori vaganti, per cadere poi lentamente verso la fine di agosto. Nell'ottobre si decise a entrare nell'Ospedale del Littorio per una ricaduta accompagnata da dolori alle gambe. Entrò con temperatura di 38-9. Era molto deperita, non presentava nulla a carico degli organi toracici, si palpava un moderato tumore di milza, e sul terzo medio della faccia anteriore della tibia destra presentava una tumefazione a limiti indistinti grande come una mezza nocella, dolente, con la pelle leggermente pastosa e alquanto arrossata.

Conta dei leucociti: 4.200. Spiccata linfocitosi. Urine normali. Prova di Widal positiva per il bacillo del tifo.

Wassermann positiva.

Esame radiologico del torace negativo.

Esame radiologico dell'arto inferiore destro (fig. 13): iperostosi del margine tibiale al livello della tumefazione esterna palpabile, piccola listerella di addensamento periostale in corrispondenza del terzo inferiore del perone ove si notano anche piccole aree di decalcificazione nella corticale interna (fig. 14).

Calcemia (30 ottobre): 1,80 %. Widal ripetuta positiva pel tifo.

Caso VI. — V. A.

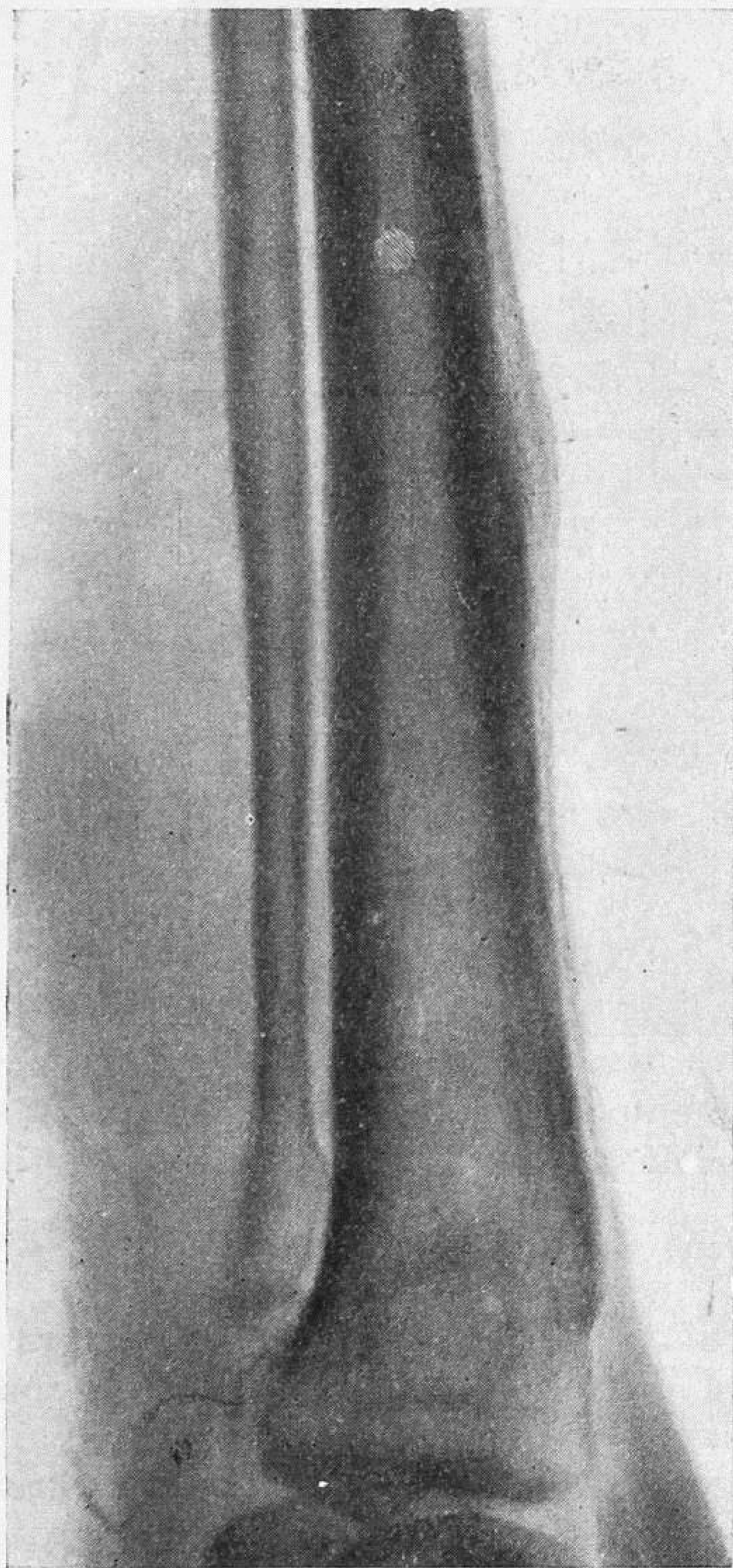


Fig. 13. — Focolaio di periostite sul margine tibiale del 3° inferiore della tibia destra.

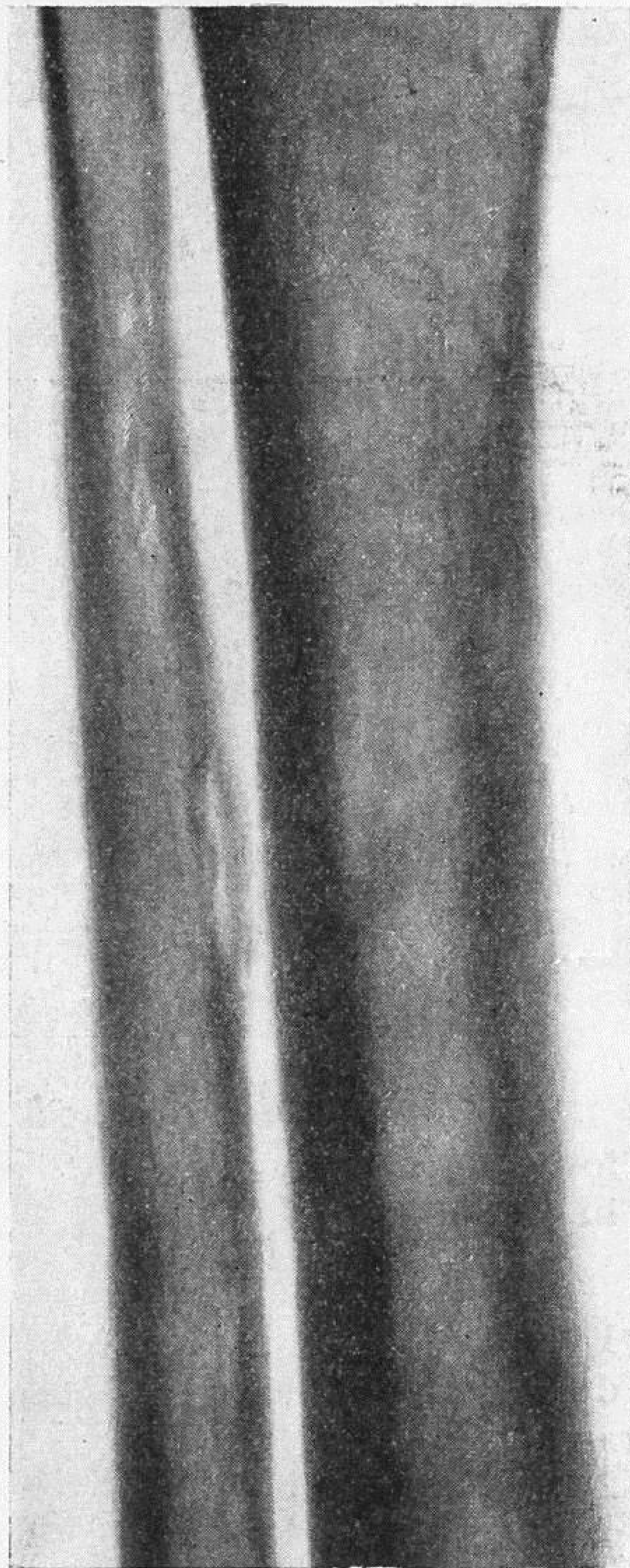


Fig. 14. — Zone di decalcificazione nella corticale interna del perone destro.

La febbre dopo i primi giorni cadde completamente e solamente di tanto in tanto si avevano elevazioni di qualche decimo la sera.

Davanti al quesito se si trattasse di una manifestazione luetica o di una manifestazione tifosa io proposi alla malata una biopsia che fu accettata. Dal materiale estratto è stato possibile coltivare in coltura pura un bacillo mobile identificato pel bacillo del tifo e che agglutina il siero specifico fino alla proporzione di 1 a 100.000.

L'esame istologico (v. fig. 15) del materiale biopsico dimostrò la presenza nel tessuto periostale di piccoli ascessolini microscopici.

Fu istituita prima di tentare l'autovaccino, una cura antiluetica ma pur sotto la cura si ebbe una infiammazione parostale della prima falange del medio sinistro in

tutto simile a quella descritta nella gamba. L'esame radiologico non dava lesioni ossee. La calcemia fu ripetuta prima della biopsia e fu controllata con sangue di malati normali. Questa calcemia ha dato il tasso di 1,55 %.

In ultimo riportiamo qui i radiogrammi delle ginocchia di due fratelli certamente emofiliaci, che noi seguiamo ed abbiamo illustrato fin dal 1909 e che presentano emartri recidivanti.

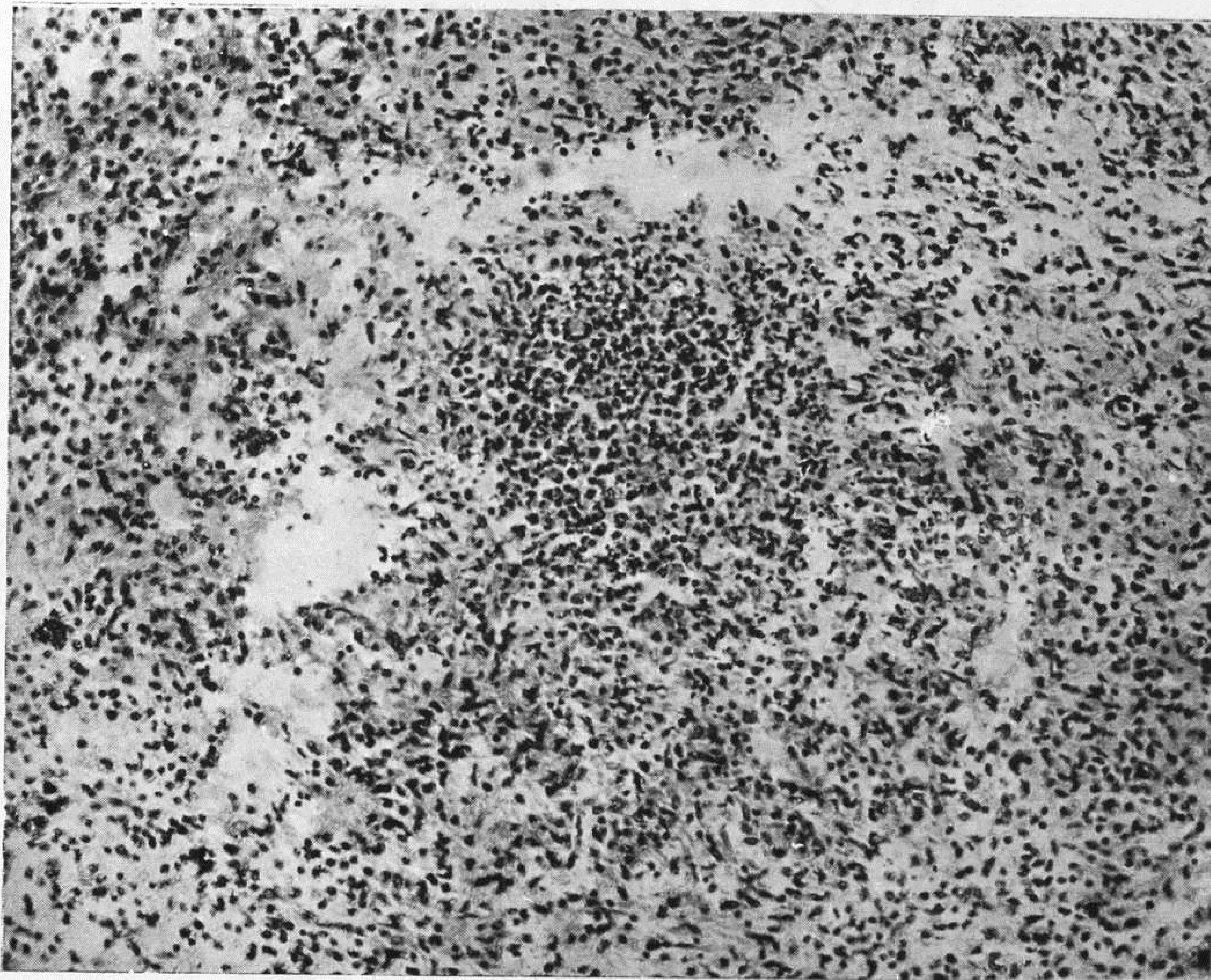


Fig. 15. — Accumulo di leucociti trovato nel frammento asportato con la biopsia dal focolaio periosteo della fig. 13. Da questo materiale fu coltivato il bacillo del tifo in cultura pura.

1) Erc. Ugo. — I radiogrammi delle due ginocchia mostrano una alterazione grave dei due capi articolari con distruzione ed irregolarità dell'interlinea articolare con zone di rarefazione irregolari specialmente sull'epifisi tibiale (fig. 16).

2) Erc. Gioacchino. — I radiogrammi delle ginocchia mostrano alterazioni a carico essenzialmente del ginocchio di d. con distruzione dell'interlinea articolare e grosse zone di rarefazione disposte quasi a corona al disotto della cartilagine articolare (fig. 17).

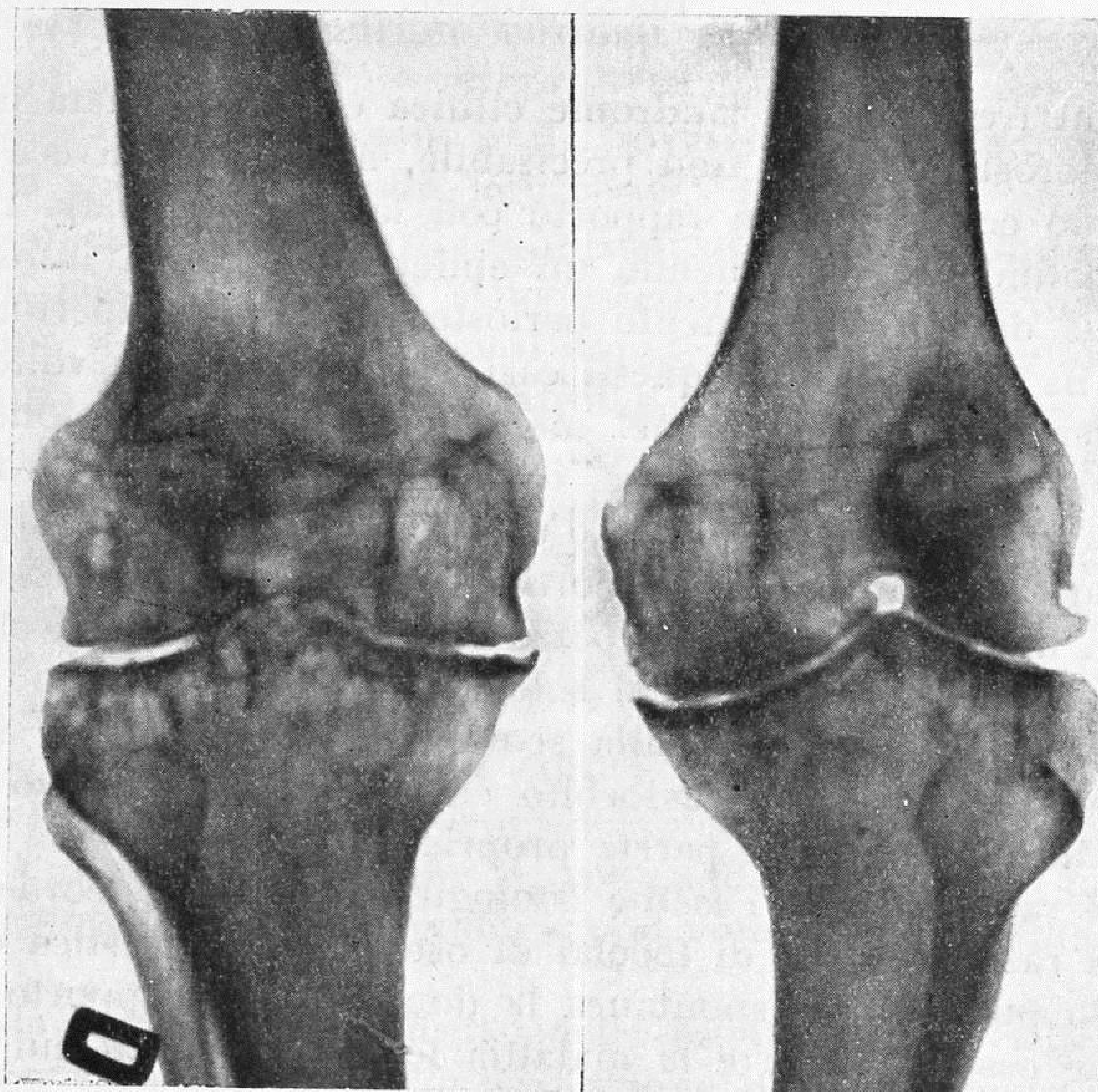


Fig. 16. — E. U. Artropatia emofiliaca.

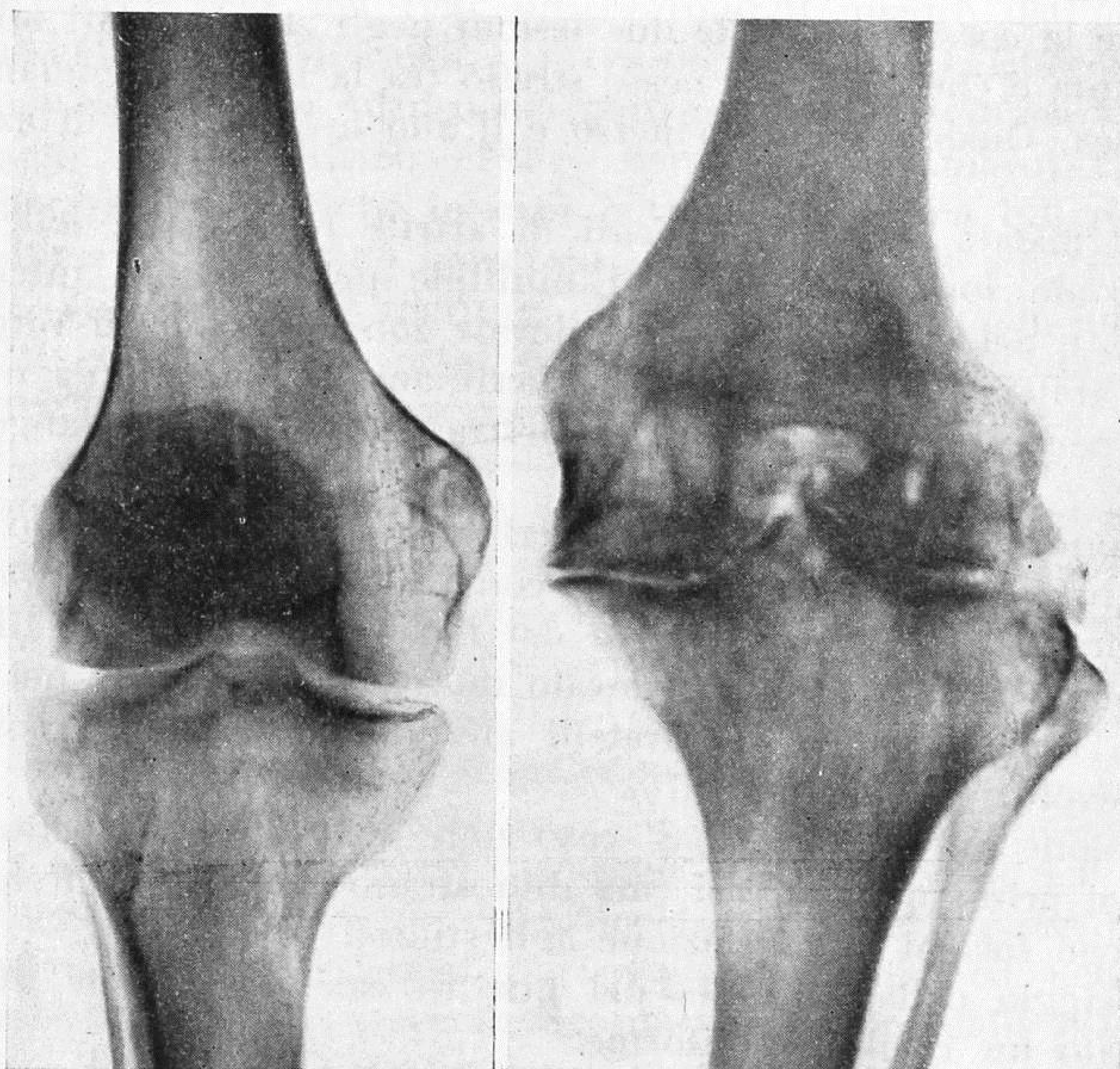


Fig. 17. — E. G. Artropatia emofiliaca.

RIASSUMENDO:

Nei primi tre malati la sindrome clinica è rappresentata da versamenti articolari dolorosi di natura non precisabile, nel quarto invece i versamenti articolari sono certamente in rapporto con la osteoartropatia ipertrofizzante di origine polmonare, costituendo un epifenomeno della intossicazione generale che ha dato il risentimento periosteo degli arti superiori e inferiori.

Orbene in tutti e quattro questi casi noi troviamo tre volte nelle diafisi femorali inferiori e una volta nel malleolo tibiale una lesione ossea costituita da lacune più o meno chiare, di dimensioni ineguali, rotondeggianti, ovalari, più o meno sepimentate, d'aspetto cistico, che occupano lo spessore dell'osso e arrivano sino alla corticale senza mai oltrepassarla.

L'esame microscopico di un pezzo di osso asportato mostra il riassorbimento delle lamelle ossee di cui solo alcuni resti si trovano sparsi qua e là nei grandi spazi risultanti dalla scomparsa delle lamelle stesse e la sostituzione del tessuto osseo riassorbito con tessuto connettivo nel quale si vedono alcune lacune senza parete propria.

L'esame radiologico e l'esame istologico parlano concordemente per la presenza nei casi in esame di focolai di osteite fibrosa cistica circoscritta.

A questo punto viene spontanea la domanda sul rapporto intercorrente tra la lesione ossea rilevata e la malattia fondamentale di cui sono affetti i malati.

La scomparsa della lesione nel 3° caso parallelamente al miglioramento del paziente, la spiccata tendenza alla scomparsa nel 4° caso anche qui parallelamente alle migliorate condizioni generali e bronchiali, ci fanno pensare che la coesistenza delle due lesioni negli stessi malati non sia puramente fortuita e che esista un nesso stretto tra la malattia fondamentale e la lesione ossea. Quale sia questo nesso e il suo meccanismo di azione non è facile dire.

Nel 5° malato, affetto anch'egli di artrite recidivante delle ginocchia, furono trovate zone di rarefazioni multiple nelle regioni intercondiloidee dei femori, e nel 6° in cui furono rilevate zone multiple di rarefazione nel perone, si trattava di una infezione Eberthiana che durava da un anno con focolai di periostite tifosa della tibia destra e della prima falange del medio sinistro.

La diagnosi in questo caso fu accertata oltre che con la reazione di Widal sul siero del sangue della malata, con l'isolamento del bacillo del tifo in cultura pura dal materiale biopsico del focolaio di periostite tibiale.

Infine nel 7° ed 8° caso fu rilevato un aspetto vacuolare nei capi articolari tibiali e femorali di due fratelli affetti da emofilia dei quali noi seguiamo l'evoluzione fin dal 1910.

La lesione del 5°, 6°, 7°, 8° caso non presentano l'aspetto dei focolai osteitici dei primi quattro casi, ma dimostrano con quanta frequenza l'osso risponda con focolai di rarefazione agli stimoli più svariati.

Il dosaggio della calcemia nei quattro casi con osteite fibrosa cistica non ha dato un risultato uniforme.

Nel 1° caso da cifre di poco inferiori alla norma al primo esame, si sono poi avute cifre normali negli esami successivi; cifre normali si sono avute

nel 2° e 3° caso, cifre dapprima normali e poi nettamente superiori alla norma si sono avute nel 4°.

In complesso però non sono stati trovati valori calcemici tali da dare una impronta speciale al quadro morboso.

Ma sotto questo punto di vista sono stati notevoli sopratutto i casi 5° e 6°.

In essi il tasso calcemico è stato eccezionalmente alto (da centg. 1,5 a centg. 1,8) fino a toccare valori quasi doppi del normale; tanto alti che solo la loro costanza e il loro preciso controllo coi dati di persone normali ce li ha fatti accettare. Dimodochè questi valori calcemici debbono riferirsi assolutamente alle sindromi presentate dai malati in discorso.

Ad onta della formazione di cavità a tipo cistico, della presenza di zone di riassorbimento osseo e delle alterazioni più o meno profonde del metabolismo del calcio, nei casi riportati non si può ammettere una lesione primitiva delle glandole paratiroidi.

A ciò si oppongono i quadri clinici, l'evoluzione a guarigione delle cavità osteitiche, la certezza del dato etiologico per alcuni casi.

Ma non è altrettanto certo che le paratiroidi non possano prendere parte al processo patogenetico in secondo tempo come risposta allo stimolo fondamentale.

È risaputo infatti che il quadro della osteite fibrosa cistica può essere riprodotto non solo con la somministrazione di paratormone agli animali da esperimento (anche da noi il Donati lo ha riprodotto nei ratti albini) ma anche con accorgimenti negativi rispetto alla alimentazione e alla vita degli animali (carenza calcio-vitaminica, carenza solare).

Così Weber e Beck nel 1932 provocarono il quadro dell'osteodistrofia fibrosa con dieta povera di calcio e priva di vitamina D; Guérin, Oberling, Higgins, ottennero questo quadro nei polli e nei ratti sottraendoli alla luce solare, Paulow (1905), Ditrich (1925), Bard (1928), Amorosi (1932) hanno descritte alterazioni malaciche in cani portatori di fistola biliare esterna, e Leriche e Jung (1932) hanno osservato qualche cosa di simile anche nell'uomo. Di più Guérin, Orberling, Higgins negli animali sottoposti alla carenza calcio-vitaminica e solare trovarono iperplasia diffusa delle glandole paratiroidi, e Latteri e Amorosi hanno trovato l'iperplasia paratiroidea anche negli animali portatori di fistola biliare.

È pertanto probabile che anche nei casi da noi riferiti l'intervento delle paratiroidi si debba ammettere ma esclusivamente in via secondaria.

Per le considerazioni su esposte ci pare pertanto di poter arrivare alle seguenti

Conclusioni.

1) L'osteite fibrosa cistica è un segno della sofferenza dell'osso e può essere cagionata da processi diversi articolari, tossici, infettivi e forse anche da processi articolari ed ossei puramente traumatici ed emorragici.

2) In alcuni casi che possono ricordare il quadro della osteite fibrosa circoscritta ma che sono certamente legati a processi infettivi e tossici, si possono osservare cifre di calcemia molto elevate sino a toccare quasi il doppio del normale.

3) Alcuni casi di osteite fibrosa cistica circoscritta possono guarire completamente con le sole cure mediche.

4) La eventuale partecipazione delle paratiroidi al processo patogenetico della osteite fibrosa circoscritta non può essere che secondaria alla malattia fondamentale; ma questa partecipazione potrebbe spiegare le alterazioni del metabolismo del calcio.

5) Le osteite fibrosa cistica circoscritta deve essere tenuta distinta dalla malattia di Recklinghausen.

RIASSUNTO.

In tre malati affetti da poliartrite recidivante l'A. ha trovato nelle metafisi inferiori dei femori focolai areolari con lacune multiple grandi poco più di una lira.

In un quarto malato sofferente di osteo-artropatia ipertrofizzante pneumica con versamento nelle ginocchia e nelle articolazioni tibio-astragaliche la lesione d'aspetto cistico fu trovata nel malleolo interno destro. In uno di tali malati la lesione è scomparsa lentamente in più mesi con cure mediche.

La biopsia praticata in un caso ha dimostrato il riassorbimento lacunare dell'osso e la trasformazione fibrosa del midollo come nell'osteite fibrosa cistica.

In un quinto caso di artrite delle ginocchia l'A. ha trovato molte zone di rarefazione nelle regioni intercondiloidee, e zone multiple di rarefazione ha trovato nel perone di una malata affetta da un anno da infezione Eberthiana con focolai di periostite sulla tibia destra e sulla 1ª falange del medio sinistro. La diagnosi in questo caso fu accertata oltre che con la reazione di Widal sul siero di sangue della malata, con l'isolamento del bacillo del tifo dal materiale biopsico del focolaio di periostite tibiale.

La calcemia oscillava sulla norma nei primi quattro casi mentre variò dai 15 ai 18 mmgr. % negli ultimi due.

Una alterazione epifisaria d'aspetto vacuolare l'A. mostra in due casi di artropatia emofiliaca.

L'A. sostiene che in questi casi di osteite fibrosa cistica questa è legata alla lesione fondamentale e che le paratiroidi partecipano al processo solo in via secondaria e spiegano le alterazioni del metabolismo del calcio.

L'A. ritiene pertanto che l'osteite fibrosa cistica circoscritta debba essere tenuta ben distinta dalla malattia di Recklinghausen, osteite fibrosa cistica generalizzata, esponente dell'iperparatiroidismo primitivo.

I casi sono illustrati con radiografie e preparati istologici.

Per la letteratura si consulti:

M. M. Henri Welti et Adolphe Jung. *Chirurgia delle Paratiroidi.* Rapporto al 42° Congresso francese di chirurgia tenutosi a Parigi dal 9 al 14 ottobre 1933 (Secrétariat de l'Association: 12 Rue de la Seine, Paris VI).

Prof. Mario Donati. *Malattie da lesioni delle Paratiroidi.* Relazione al XL Congresso della Società Italiana di Medicina e Chirurgia tenutosi a Pavia dal 18 al 21 ottobre 1933.

Roma, 1934 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLI | Roma, 1° Settembre 1934 - XII | Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA.
Direttore: prof. NICOLA PENDE.

Modificazioni chimico-fisiche del sangue in seguito a pneumotorace.

Dott. GIULIO MARAGLIANO, assistente.

In una precedente serie di indagini (1), con la collaborazione del dott. Fontana ho messo in evidenza il fatto che piccole dosi di tubercolina possono in individui tubercolosi provocare accanto alle modificazioni leucocitarie e tensiometriche descritte dal D'Amato, anche modificazioni della quantità delle sostanze proteiche del siero, del loro stato di imbibizione, della tensione superficiale statica del siero stesso e della velocità di sedimentazione delle emazie.

Lo scopo di queste nuove ricerche è di indagare se si possano constatare nei tubercolosi modificazioni consimili anche dopo rifornimento pneumotoracico.

L'ipotesi prospettata dal Carpi nel 1919, ripresa in seguito da Avezzu e Boggian, da Ponticaccia e Reggiani, da Mazzetti e da altri, che in seguito alla compressione del polmone ammalato possa verificarsi una immissione in circolo di materiali specifici od aspecifici, giustifica queste mie indagini.

Ricorderò che il Ponticaccia stesso, il Ferrari e più recentemente il Di

(1) G. MARAGLIANO e G. FONTANA. *Ricerche fisicochimiche sulla reazione emoclasica da Tubercolina.* Riv. di Pat. e Clin. della Tub., 1934, n. 1.

Geronimo hanno studiato le variazioni di alcuni caratteri fisici del siero e del sangue immediatamente successive a rifornimenti, allo scopo precipuo di stabilire se attraverso a tali variazioni si potesse dimostrare un riassorbimento di veleni derivanti dalla spremitura del polmone.

Per le nostre ricerche ho utilizzato soggetti in parte degenti nella Clinica Medica, in parte all'Ospedale di S. Martino, in parte in cura ambulatoria all'Istituto di accertamento di via Balilla.

Il numero dei soggetti su cui si svolsero le mie esperienze è complessivamente di 39.

Tecnica e modalità delle esperienze.

Le nostre ricerche riguardano:

La viscosità relativa del siero;
il tasso ed il quoziente proteico;
l'imbibizione delle sostanze proteiche del siero;
la velocità di sedimentazione delle emazie;
la tensione superficiale statica del siero.

Soltanto in 32 soggetti vennero eseguite tutte queste ricerche.

Il sangue necessario veniva estratto dalla vena del braccio senza stasi, alla mattina a digiuno. Data la notevole quantità di sangue occorrente e la complessità delle ricerche, venivano fatti soltanto due prelievi: subito prima e 40 minuti dopo il rifornimento.

In esperienze precedenti mi ero accertato che la prima estrazione di sangue non era di per se stessa capace di produrre modificazioni nel sangue estratto successivamente.

La determinazione della viscosità venne eseguita con il viscosimetro di Ostwald; dal rapporto tra la viscosità del siero e quello dell'acqua distillata si ottennero i valori della viscosità relativa.

Per la determinazione delle frazioni proteiche e delle proteine totali mi sono valso in un primo tempo del metodo refrattometrico combinato con la precipitazione frazionata; non avendo ottenuto da questo metodo, per diverse ragioni, risultati soddisfacenti, mi sono valso nelle determinazioni successive del metodo ponderale. Le globuline venivano separate dalle albumine mediante precipitazione con solfato di ammonio semisaturo. Le albumine coagulate con l'acido acetico ed il calore. Le due frazioni, portate su filtri tarati e lavate con acqua, alcool, etere, venivano seccate fino a peso costante e pesate.

Non è il caso di ripetere le considerazioni teoriche che giustificano lo studio della imbibizione o idratazione dei colloidi del siero condotto attraverso alla valutazione della viscosità, del tasso e del quoziente proteico. Nella pubblicazione già citata ed alla quale rimando, le ho esposte abbastanza diffusamente. Aggiungeremo soltanto che nell'esporre i risultati di queste nuove ricerche invece di esprimere lo stato di imbibizione con la differenza tra la viscosità speficica e la viscosità teorica calcolata in base alla formula ed al diagramma di Petschacher, riporteremo senz'altro i valori di imbibizione calcolati secondo la formula proposta da Sigon che esprime l'imbibizione non

come una funzione lineare della viscosità, ma più correttamente come una funzione del volume del soluto.

$$I = \frac{\log. \eta - 0{,}008}{0{,}0225\ (C_1 + 2C_2)}$$

η rappresenta la viscosità relativa determinata con il viscosimetro di Hess (nelle nostre esperienze η fu determinata con viscosimetro di Ostwald e riportata per mezzo delle apposite tabelle ai valori viscosimetrici di Hess); 0,008 è il logaritmo di 1,02 che rappresenta la viscosità del solvente (acqua e sali): 0,0025 è una costante determinata in base ai valori di Petschacher; C_1 C_2 rappresentano rispettivamente le concentrazioni % in albumine e globuline.

Rimando per maggiori notizie alla pubblicazione di Sigon (2).

La tensione superficiale è stata determinata con il metodo dello strappamento dell'anellino che permette di valutare la tensione superficiale statica; la sola che — secondo Lecomte du Nouy — abbia un preciso significato.

La velocità di sedimentazione delle emazie venne saggiata con l'apparecchio di Balakowski. Riporterò per brevità soltanto le letture eseguite dopo la prima ora.

N. 1. — R. Bice (30° rifornimento). Focolai br. pn. lobo superiore destro. Collasso parziale. Non controllo radiologico dopo l'introduzione di 450 cc.
Prima: T. S. 59,3; dopo: T. S. 58,2.
L'ammalata non è stata seguita.

N. 2. — G. Amalia. (32° rifornimento). Infiltrato di Assman lobo sup. D. Collasso prevalentemente del lobo superiore. Introduzione 400 cc.
Prima: T. S. 56,6; dopo: T. S. 55,8.
Condizioni alquanto migliorate.

N. 3. — M. G. (25° rifornimento). Infiltrazione lobo superiore D. Non controllo radiologico. Introduzione 250 cc.
Prima: T. S. 59,3; dopo: T. S. 58,7.
Condizioni stazionarie.

N. 4. — B. Giuseppe. (24° rifornimento). Br. pn. lobo superiore D. Non controllo radiologico. Introduzione 250 cc.
Prima: T. S. 56,8; dopo: T. S. 56,6.
Miglioramento.

N. 5. — N. Amalia. (45° rifornimento). Infiltrazione br. pn. sup. S. Non controllo radiologico. Introduzione 250 cc.
Prima: T. S. 59,6; dopo: T. S. 59,2.
Alquanto migliorata all'inizio. Attualmente stazionaria.

N. 6. — N. Carolina. (4° rifornimento). Broncopolmonite lobo sup. destro. Non controllo radiologico.
Prima: T. S. 1,78; A. 4,70; Gl. 3,35; T. 8,05; R. I. 1,40; I. 0,98; Vs. 3; T. S. 58,2; dopo: T. S. 1,72; A. 5; Gl. 3,20; T. 8,20; R. 1,56; I. 0,92; Vs. 3,6; T. S. 58,6.
L'inferma non è stata seguita.

(2) M. Sigon. *Sopra il grado di imbibizione delle proteine del siero.* Diagnostica e Tec. di Laboratorio, n. 12, 1932.

N. 7. — G. Anna. Br. polm. distruttiva lobo sup. destro. Piccola bolla di gas alla regione ascellare. (6° rifornimento).

Dopo qualche tentativo non riuscendosi ad introdurre gas si rimanda il rifornimento. Si sono eseguite ugualmente le determinazioni prima e dopo le punture.

Prima: η 1,72; A. 5,02; Gl. 2,78; T. 7,80; R. 1,80; I. 1,99; Vs. 4,6; T. S. 58; dopo: η 1,72; A. 4,96; Gl. 2,74; T. 7,70; R. 1,82; I. 1,01; Vs. 4,6; T. S. 58.

Due giorni dopo si riescono ad introdurre 400 cc. di aria. L'indagine radiologica mette in evidenza un collasso circoscritto al lobo superiore.

Prima: η 1,70; A. 5,10; Gl. 2,86; T. 7,96; R. 1,78; I. 0,95; Vs. 4,3; T. S. 58; dopo: η 1,71; A. 4,80; Gl. 2,66; T. 7,46; R. 1,80; I. 1,03; Vs. 4,8; T. S. 56.

L'ammalata seguìta per diversi mesi dimostra un continuo miglioramento.

N. 8. — M. Paolo. Br. pn. a foc. diss. lobo sup. D. (10° rifornimento). Il collasso del polmone è quasi totalmente a carico del lobo inf. poichè il lobo sup. è in gran parte fissato dalle aderenze. Si introducono 450 cc. Radiologicamente si controlla un aumentato collasso dei lobi inf.; a carico del lobo sup. non si può apprezzare nessuna variazione del collasso.

Prima: η 1,65; A. 3,76; Gl. 3,12; T. 6,88; R. 1,20; I. 0,96; Vs. 5,1; T. S. 57; dopo: η 1,66; A. 3,69; Gl. 3,21; T. 6,90; R. 1,18; I. 0,97; Vs. 5,1; T. S. 56,5.

L'ammalata seguìta per diversi mesi non ha avuto nessun vantaggio dalla cura px.; continua la febbre, dimagramento, ecc.

N. 9. — R. Maria. Bronc. a foc. diss. lobo sup. sinistro. Parziale collasso limitato lobo sup. sinistro. (12° rifornimento). Introduzione 450 cc. di aria. Aumento del collasso del lobo superiore.

Prima: η 1,88; A. 5,48; Gl. 3,12; T. 8,60; R. 1,75; I. 1,01; Vs. 4,6; T. S. 58; dopo: η 1,89; A. 5,44; Gl. 2,86; T. 8,30; R. 1,90; I. 1,09; Vs. 4,8; T. S. 57.

Quindici giorni dopo si ripetono le determinazioni soltanto dopo puntura della pleura senza introduzione di gas.

Prima: η 1,85; A. 4,58; Gl. 3,82; T. 8,40; R. 1,20; I. 0,99; Vs. 4,4; T. S. 58; dopo: η 1,85; A. 4,59; Gl. 3,79; T. 8,38; R. 1,21; I. 1; Vs. 4,5; T. S. 58.

Dall'inizio l'inferma è alquanto migliorata. Non è stata ulteriormente seguìta.

N. 10. — P. Maria. Broncopolmonite a foc. diss. nell'ambito D., più conf. nella regione sottoclaveare di D. Si cerca di instaurare il px.: dopo parecchi tentativi si rinuncia.

Prima: η 1,68; A. 4,12; Gl. 3,28; T. 7,40; R. 1,25; I. 0,94; Vs. 3,8; T. S. 58; dopo: η 1,65; A. 4,14; Gl. 2,86; T. 7; R. 1,45; I. 0,98; Vs. 4; T. S. 57.

N. 11. — P. Giovanni. Broncopolmonite distrutt. del lobo sup. di D. (15° rifornimento). Il collasso è quasi unicamente a carico del lobo inf. Si introducono 500 cc. Aumento del collasso del lobo. inf. Nessuna apprezzabile modificazione del collasso del lobo superiore.

Prima: η 1,79; A. 4,98; Gl. 3,22; T. 8,20; R. 1,55; I. 0,99; Vs. 4,3; T. S. 57,2; dopo: η 1,78; A. 4,94; Gl. 3,16; T. 8,10; R. 1,56 I. 1; Vs. 4,2; T. S. 57,2.

Le condizioni generali dell'infermo rimangono per parecchi mesi stazionarie.

N. 12. — R. Italo. (30° rifornimento). Broncopolmonite distruttiva del lobo sup. D. Collasso totale prevalentemente al lobo superiore che aumenta visibilmente dopo l'introduzione di 500 cc. di aria.

Prima: η 2,03; A. 5,60; Gl. 3,60; T. 9,20; R. 1,55; I. 1,11; Vs. 3,5; T. S. 60,4; dopo: η 1,99; A. 5,11; Gl. 3,31; T. 8,42; R. 1,54; I. 1,10; Vs. 3,6; T. S. 60,2.

L'ammalato è in continuo miglioramento.

N. 13. — M. Enrichetta. (18° Riferimento). Bnp. del lobo sup. di S. con fatti ulcerativi nella regione sottoclaveare. Collasso prevalentemente del lobo sup. che aumenta in modo apprezzabile dopo l'introduzione di 450 cc. di aria.

Prima: η 1,59; A. 4,38; Gl. 2,97; T 7,35; R. 1,42; I. 0,87; Vs. 5; T. S. 58,2; dopo: η 1,60; A. 3,96; Gl. 2,64; T. 6,60; R. 1,50; I. 0,99; Vs. 4,2; T. S. 57.

L'ammalata in seguito al trattamento è assai migliorata.

N. 14. — R. Anna. (20° Rifornimento). Bnp. del lobo sup. di S. con fatti ulcerativi nella regione sottoclaveare. Bolla gassosa prevalentemente basale. Il lobo sup. è fissato da lacinie ed è scarsamente collassato. Si introducono 450 cc. Aumento notevole del collasso del lobo inf., inapprezzabile quello del lobo sup.

Prima: η 1,75; A. 5,10; Gl. 3; T. 8,10; R. 1,70; I. 0,98; Vs. 3,8; T. S. 56,2; dopo: η 1,73; A. 5,10; Gl. 3,01; T. 8,20; R. 1,74, I. 0,95, Vs. 3,6; T. S. 56.

Le condizioni dell'ammalata buone all'inizio, dopo due mesi sono pressochè stazionarie. Localmente nessuna modificazione.

N. 15. — B. Vittorio. (16° Rifornimento). Brp. al lobo sup. destro con fatti distruttivi apicali e sottoclaveari. Ispessimento interlobare. Il collasso è quasi unicamente basale. Si introducono 450 cc. di aria. Apprezzabile aumento del collasso dei lobi inferiori. Inapprezzabile quello del lobo sup.

Prima: η 1,62; A. 4,92; Gl. 2,90; T. 7,82; R. 1,70; I. 0,85; Vs. 2,9; T. S. 59,2; dopo: η 1,63; A. 4,74; Gl. 2,86; T. 7,60; R. 1,65; I. 0,89; Vs. 4; T. S. 58,2.

Dall'inizio del Px. l'infermo sembra alquanto migliorato. Non è stato ulteriormente seguìto.

N. 16. — L. Mario Px. diagnostico per cisti da echinococco. Si introducono 500 cc. di aria ottenendo un apprezzabile collasso del polmone.

Prima: η 1,90; A. 5,46; Gl. 3,02; T. 8,48; R. 1,80; I. 1,10; Vs. 2,8; T. S. 60; dopo: η 1,90; A. 5,44; Gl. 3; T. 8,44; R. 1,80; I. 1,10; Vs. 2,8; T. S. 60.

N. 17. — P. Margherita. (20° Rifornimento). Bnp. del lobo sup. D. con fatti distruttivi nella regione sottoclaveare. Collasso prevalentemente del lobo sup. che aumenta notevolmente dopo l'introduzione di 450 cc di aria.

Prima: η 1,70; A. 5; Gl. 3,65; T. 8,65; R. 1,37; I. 0,86; Vs. 3,8; T. S. 59; dopo: η 1,75; A. 4,54; Gl. 3,36; T. 7,90; R 1,35; I. 0,96; Vs. 3,8; T. S. 58.

L'ammalata ha febbricole dopo i rifornimenti. Dopo due mesi si sospende il Px.; comparsa di focolai nell'ambito controlaterale.

N. 18. — G. Paolo. (6° Rifornimento). Bnp. dell'ambito D.; foc. più conf. al lobo sup. con molteplici fatti distruttivi localizzati nella sede sottoclaveare. Il collasso del lobo sup. è più accentuato ed aumenta in modo notevole dopo l'introduzione di 500 cc. di aria.

Prima: η 1,94; A. 5,71; Gl. 3,28; T. 8,99; R. 1,74; I. 1,06; Vs. 2,9; T. S. 60,4; dopo: η 1,99; A. 5,70; Gl. 2,84; T. 8,54; R. 2,36; I. 1,20; Vs. 3,6; T. S. 60,2.

Al 15° rifornimento vi è comparsa di liquido nella pleura.

N. 19. — C. Angelo. (4° Rifornimento). Infiltrazione sottocl. D. Delimitazione interlobare. Focolai sclerosati alla regione apicale e sottocl. S. Collasso parziale del lobo superiore D. che aumenta dopo introduzione di 450 cc. di aria. Dopo il rifornimento l'inf. presenta elevazioni termiche.

Prima: η 1,89; A. 4,86; Gl. 3,24; T 8,10; R. 1,50; I. 1,11; Vs. 4; T. S. 59,2; dopo: η 1,81; A. 4,83; Gl. 2,47; T. 7,30; R. 1,74; I. 1,23; Vs. 5,2; T. S. 57,4.

Dopo tre mesi le condizioni generali e locali del paziente non sono migliorate. A sin. sono comparsi dei nuovi focolai nella regione sottoclaveare.

Si ripetono le determinazioni dopo l'introduzione di 450 cc. di gas.

Prima: η 1,77; A. 4,07; Gl. 3,65; T. 7,82; R. 1,03; I. 0,96; Vs. 4,6; T. S. 58,2; dopo: η 1,77; A. 3,75; Gl. 3,35; T. 7,10; R. 1,12; I. 1,06; Vs. 5; T. S. 57,2.

N. 20. — S. Pierino. (13° Rifornimento). Bnp. distruttiva lobo sup. S. Collasso parziale del lobo sup. di S. che aumenta in modo apprezzabile dopo l'introduzione di 450 cc. di aria.

Prima: η 1,89; A. 4,71; Gl. 3,54; T. 8,25; R. 1,33; I. 1,06; Vs. 4; T. S. 60,4; dopo: η 1,82; A. 4,69; Gl. 3,01; T. 7,70; R. 1,55; I. 1,10; Vs. 3,8; T. S. 60.

Dopo tre mesi le condizioni locali e generali dell'inf. sono notevolmente migliorate.

N. 21. — G. Emma. (4° Rifornimento). Introduzione 350 cc. Broncopolmonite lobo sup. destro. Non controllo radiologico.

Prima: η 1,62; A. 3,40; Gl. 3; T. 6,40; R. 1,13; I. 0,98; Vs. 3,5; T. S. 60; dopo: η 1,62; A. 3,75; Gl. 3,20; T. 6.90; R. 1,15; I. 0,91; Vs. 4,2; T. S. 59,8.

L'ammalata non è stata ulteriormente seguita.

N. 22. — R. Paolo. (6° Rifornimento). Broncopolmonite distruttiva dell'apice destro. Introduzione 400 cc. Non controllo radiologico

Prima: η 1,69; A. 5,20; Gl. 2,60; T. 7,90; R. 1,92; I. 0,96; Vs. 2,8; T. S. 57,2; dopo: η 1,69; A. 5,30; Gl. 3; T. 8,30; R. 1,76; I. 0,90; Vs. 3,8; T. S. 58.

L'ammalato non è stato ulteriormente seguito.

N. 23. — R. Oreste. Bnp. (3° Rifornimento). Infiltrazione basale a sinistra. Lieve collasso in toto del polmone che si accentua visibilmente dopo l'introduzione di 500 cc.

Prima: η 1,80; A. 4,77; Gl. 3,53; T. 8,30; R. 1,35; I. 0,98; Vs. 4,2; T. S. 60,4; dopo: η 1,78; A. 4,50; Gl. 3; T. 7,50; R. 1,50; I. 1,07; Vs. 3,8; T. S. 59,4.

Dopo quattro mesi l'ammalato è migliorato notevolmente. Il collasso del polmone è totale. Si ripetono le determinazioni; dopo 400 cc. non si nota nessun aumento visibile di collasso.

Prima: η 1,80; A. 5,76; Gl. 3,16; T. 8,92; R. 1,82; I. 0,95; Vs. 2,8; T. S. 60; dopo: η 1,80; A. 5,70; Gl. 3,14; T. 8,84; R. 1,81; I. 0,96; Vs. 2,8; T. S. 60.

N. 24. — R. Giovanni. Bnp. dell'ambito S. Focolai confluenti al lobo superiore con piccoli fatti cavitari multipli. (10° Rifornimento). Discreto collasso al polmone, più spiccato al lobo sup. Il collasso aumenta visibilmente dopo l'introduzione di 500 cc.

Prima: η 1,83; A. 4,32; Gl. 4,10; T. 8,62; R. 1,10; I. 0,93; Vs. 4,2; T. S. 58,2; dopo: η 1,80; A. 4,37; Gl. 3,43; T. 7,80; R. 1,30; I. 1,03; Vs. 4,4; T. S. 57,4.

Dopo 5 mesi di cura le condizioni generali e locali dell'ammalato sono notevolmente migliorate. Il collasso del polmone non è molto più pronunciato di quello che non fosse al 10° rifornimento. Si introducono 500 cc.

Prima: η 1,86; A. 5,56; Gl. 3,28; T. 8,84; R. 1,70; I. 1,01; Vs. 2,8; T. S. 57; dopo: η 1,86; A. 5,58; Gl. 3,22; T. 8,80; R. 1,72; I. 1,01; Vs. 2,8; T. S. 57,2.

N. 25. — S. Pietro. Brp. dell'ambito D.; 10° rifornimento (non sottoposto all'esame radiologico). Introduzione 450 cc.

Prima: η 2,08; A. 3,85; Gl. 4,83; T. 8,78; R. 0,80; I. 1,08; Vs. 4,3; T. S. 59,2; dopo: η 2,07; A. 4,20; Gl. 4,45; T. 8,75; R. 0,94; I. 1,11; Vs. 4,2; T. S. 60.

L'ammalato dopo 6 mesi è migliorato notevolmente.

N. 26. — G. Battista. (4° Rifornimento). Brp. fibr. ulc. dell'ambito S. Non controllo radiologico. Introduzione 450 cc.

Prima: η 1,76; A. 5,14; Gl. 3,26; T. 8,40; R. 1,57; I. 0,94; Vs. 3,3; T. S. 59; dopo: η 1,75; A. 4,64; Gl. 2,76; T. 7,40; R. 1,68; I. 1,07; Vs. 4; T. S. 57,2.

Dopo sei mesi di cura l'infermo non ha avuto miglioramento.

N. 27. — C. Maria. (7° Rifornimento). Brp. a foc. dis. lobo sup. D. Non controllo radiologico nè prima nè dopo l'introduzione di 400 cc.

Prima: η 1,87; A. 5,18; Gl. 3,20; T. 8,38; R. 1,60; I. 1,06; Vs. 3,5; T. S. 57,6; dopo: η 1,89; A. 5,06; Gl. 3,10; T. 8,10; R. 1,63; I. 1,12; Vs. 4; T. S. 57,6.

In due mesi di trattamento l'ammalata migliora notevolmente.

N. 28. — O. Domenico. (45° Rifornimento). Brp. dell'ambito D. Totale collasso del polmone. Introduzione 250 cc. Non si eseguisce il controllo radiologico dopo l'introduzione.

Prima: η 1,90; A. 6,34: Gl. 3,24; T. 9,58; R. 1,95; I. 0,99; Vs. 2,4; T. S. 58; dopo: η 1,85; A. 5,77; Gl. 3; T. 9,30; R. 2,10; I. 0,96; Vs. 2,5; T. S. 57,6.

Dall'inizio della cura il paziente è notevolmente migliorato.

N. 29. — L. Gina. (20° Rifornimento). Blocco di focolai bpr. al lobo superiore di D. Non controllo radiologico nè prima nè dopo l'introduzione di 400 cc.

Prima: η 1,64; A. 4,92; Gl. 2,62; T. 7,64; R. 1,81; I. 1,05; Vs. 3,8; T. S. 57,2; dopo: η 1,60; A. 4,59; Gl. 2,40; T. 6,99; R. 1,89; I. 0,89; Vs. 3,6; T. S. 57.

Dopo l'inizio del trattamento l'inferma è discretamente migliorata.

N. 30. — S. Enrichetta. (29° Rifornimento). Brp. distruttivo al lobo sup. sinistro. Introduzione 450 cc. Non controllo radiologico nè prima nè dopo.

Prima: η 1,76; A. 4,80; Gl. 3,60; T. 8,50; R. 1,83; I. 0,91; Vs. 3; T. S. 58; dopo: η 1,76; A. 4,64; Gl. 3,50; T. 8,14; R. 1,32; I. 0,95; Vs. 3,2; T. S. 57,8.

L'ammalata dall'inizio del px. è migliorata notevolmente.

N. 31. — R. G. Caterina. (30° Rifornimento). Bnp. distruttivo al lobo sup. di S. Discreto colasso del lobo sup. che aumento dopo l'introduzione di 500 cc.
Prima: η 1,94; A. 4; Gl. 4,22; T. 8,22; R. 0,94; I. 1,05; Vs. 4,5; T. S. 60,6; dopo: η 1,90; A. 3,60; Gl. 4,18; T. 7,78; R. 0,86; I. 1,05; Vs. 4,4, T. S. 60.
L'ammalata non ha avuto nessun deciso giovamento.

N. 32. — V. Pia. (30° Rifornimento). Brp. del lobo superiore di S. Discreto collasso del polmone che aumenta dopo l'introduzione di 400 cc.
Prima: η 1,86; A. 5,06; Gl 3,45; T. 8,51; R. 1,46; I. 1,02; Vs. 3,2; Ts. 58; dopo: η 1,83; A. 4,84; Gl. 3,38; T. 8,22; R. 1,43; I. 1,04; Vs. 3; T. S. 58,2.
Nei primi rifornimenti l'inferma presentava crisi asmoidi.
L'ammalata è notevolmente migliorata.

N. 33. — B. Alfredo. (10° Rifornimento). Bnp. a focolai disseminati lobo superiore D. Collasso localizzato al lobo superiore D. che aumenta dopo l'introduzione di 450 cc.
Prima: η 1,84; A. 4,49; Gl. 3,31; T. 7,80; R. 1,35; I. 1,08; Vs. 3,2; T. S. 58,2; dopo: η 1,84; A. 4,48; Gl. 3,30; T. 7,78; R. 1,36; I. 1,02; Vs. 3,3; T. S. 58.
Dopo 4 mesi l'inf. è assai migliorato.

N. 34. — N. Maria. (25° Rifornimento). Brp. fibr. ulc. dell'ambito S. Discreto collasso del polmone. Aderenze apicali. Introduzione di 400 cc. Non controllo radiologico dopo il rifornimento.
Prima: η 1,83; A. 4,22; Gl. 3,72; T. 7,94; R. 1,13; I. 1,02; Vs. 3,4; T. S. 57; dopo: η 1,81; A. 4,10; Gl. 3,50; T. 7,60; R. 1,17; I. 1,05; Vs. 3,4; T. S. 56,2.
Dopo due mesi dalle determinazioni comparirà un versamento accompagnato da febbre. In seguito si avrà disseminazione dell'ambito controlaterale.

N. 35. — B. Rina. (18° Rifornimento). Bnp. dell'ambito S. Focolai confluenti nella regione sottoclaveare. Discreto collasso del polm. che aumenta dopo l'introduzione di 450 cc.
Prima: η 1,95; A. 3,05; Gl. 3,77; T. 6,87; R. 0,81; I. 1,24; Vs. 4,6; T. S. 58,2; dopo: η 1,96; A. 3,53; Gl. 3,76; T. 7.52; R. 0,94; I. 1,11; V. S. 4,6; T. S. 58,5.
Dopo 4 mesi l'ammalata è notevolmente migliorata.

N. 36. — A. Piero. (7° Rifornimento). Brp. disseminata dell'ambito D. con piccoli fatti distruttivi nella regione sottoclaveare. Non controllo radiologico; si introducono 400 cc.
Prima: η 1,70; A. 4,86; Gl. 3,20; T. 8,06; R. 1,52; I. 0,92; Vs. 3,8; T S. 58,8; dopo: η 1,68; A. 4,72; Gl. 2,68; T. 7,40; R. 1,76; I. 1; Vs. 3,8; T. S. 59.
L'ammalata migliora notevolmente. Dopo 8 mesi è in ottime condizioni continuando il px. ambulatorio.

N. 37. — L. Paolo. (1° Rifornimento). Brp. ulcerativo al lobo sup. D. Non controllo radiologico. Introduzione di 250 cc.
Prima: η 2,13; A. 4,40; Gl. 4; T. 8,40; R. 1,10; I. 1,22; Vs. 3,5; T. S. 59,6; dopo: η 2,8; A. 4,20; Gl. 4,01; T. 8,21; R. 1,04; I. 1,20; Vs. 3,8; T. S. 59,4.
Di questo infermo non si sono avute ulteriori notizie.

N. 38. — B. Arcangelo. (60° Rifornimento). Brp. distruttiva lobo sup. D. Non controllo radiologico nè primo nè dopo l'introduzione di 400 cc.
Prima: η 2,01; A. 5,12; Gl. 2,55; T. 7,67; R. 2; I. 1,42; Vs. 2,8; T. S. 59,2; dopo: η 1,85; A. 4,87; Gl. 2,55; T. 7,42; R. 1,90; I. 1,25; Vs. 2,9; T. S. 59,2.
Dall'inizio del px. l'infermo è migliorato notevolmente.

N. 39. — Z. Maria. (30° Rifornimento). Brp. lobo sup. D. Collasso parziale. Non controllo radiologico dopo l'introduzione di 400 cc.
Prima: η 1,60; A. 4,09; Gl. 2,50; T. 6,59; R. 1,63; I. 1; Vs. 2,9; T. S. 58,2; dopo: η 1,60; A. 4,60; Gl. 2,30; T. 6,90; R. 2; I. 0,98; Vs. 3,7; T. S. 59.
Condizioni generali alquanto migliorate dall'inizio del px.

Prescindendo dalle variazioni della viscosità relativa che non ha nessun significato per se stessa, i nostri risultati possono così riassumersi.

Tasso proteico. Le variazioni del tasso proteico sono state prevalentemente nel senso della diminuzione: in 32 soggetti (accettando come reali soltanto le variazioni di 0,15) la quantità totale di proteine è diminuita in 22 (68,7 %), aumentata in 5 (15,5 %), rimasta invariata in 5 (15 %).

Rapporto albumine-globuline. Nella maggioranza dei casi, cioè in 17 individui (53,2 %) su 32, il rapporto albumina-globulina è rimasto invariato. Quando vi è stata variazione questa si è manifestata in grandissima prevalenza nel senso dell'aumento: in 14 soggetti (43,7 %) si è avuto aumento (accettando come reali le variazioni maggiori di 0,10) in uno solo diminuzione (3,1 %).

Imbibizione. Nella maggioranza dei casi si è avuto aumento della imbibizione, accettando soltanto le variazioni uguali maggiori di (0,04), in 15 individui (34,4 %), su 32 (46,8 %), in 6 (18,8 %) è diminuita; in 11 non ha subito decise modificazioni.

Velocità di sedimentazione delle emazie. In 12 individui su 32 (37,5 %) si verificò un aumento della velocità di sedimentazione (accettando le variazioni uguali o maggiori di 0,4), in 20 (62,5 %) rimase pressochè invariata.

Tensione superficiale statica. Su 37 individui la T. S. (accettando le variazioni uguali a 0,4 o maggiori), risultò diminuita in 20 (54 %), aumentata in 4 (10,8 %) pressochè invariata in 13 (35,2 %).

Ciascuno dei caratteri fisico-chimici da me considerati può dunque dopo rifornimento variare nel senso dell'aumento quanto nel senso della diminuzione. Per ciascuno di tali caratteri vi è però nelle variazioni un senso prevalente: diminuzione per il tasso proteico e per la T. S.; aumento per l'imbibizione, per la V. di S. per il rapporto albumine e globuline e per la velocità di sedimentazione.

Esaminando i protocolli si può inoltre notare come tra nessuno di questi caratteri esista un rapporto di interdipendenza in quantochè ciascuno di essi può variare in un senso o nell'altro indipendentemente da tutti gli altri. Così vediamo aumentare la velocità di sedimentazione e diminuire la T. S. non ostante la diminuzione della frazione globulinica meno dispersa; aumentare l'imbibizione dei colloidi mentre l'aumento della V. di S. dovrebbe significare uno spostamento del pHi. delle sostanze proteiche verso il punto isoelettrico. Queste contraddizioni agli schemi classici di correlazioni stanno a dimostrare quanto siano complessi questi fenomeni e come ogni tentativo rivolto a spiegare come queste modificazioni si possano produrre, non potrebbe che impigliarci nel groviglio delle ipotesi più o meno scientificamente fondate. Mi limito dunque a segnalare il fatto che i rifornimenti pneumotoracici possono nei tubercolosi non solo modificare la quantità delle sostanze proteiche contenute nel sangue, ma anche provocare dei mutamenti della loro situazione colloidale, dimostrati dalle variazioni di imbibizione della velocità di sedimentazione e della tensione superficiale.

Il fatto che tali modificazioni sono molto simili a quelle che si hanno in seguito ad iniezione di piccole dosi di tubercolina è invero molto suggestivo; però il concludere senz'altro che esse siano prodotte dal passaggio in circolo dei materiali tossici derivanti dalla spremitura del polmone sarebbe troppo semplicista.

Questa conclusione sarebbe più giustificata se fosse possibile stabilire

che nella pratica pneumotoracica nessuna altra causa attualmente apprezzabile può determinare i fenomeni osservati.

Vedremo quale contributo possa portare a questa questione un più minuto esame dei nostri protocolli.

Nel rifornimento pneumotoracico i fattori chiaramente apprezzabili che potrebbero aver determinato i fenomeni da me osservati sono: la puntura della pleura ed i collasso del polmone. Per quello che riguarda l'azione del collasso bisogna discriminare inoltre quanta parte abbia il collasso per se stesso per le eventuali modificazioni di circolo, di scambi respiratori, ecc. e quanta ne possa avere per l'eventuale immissione in circolo di sostanze tossiche.

Cominciamo ad esaminare l'azione della semplice puntura della pleura. Nel caso N. 7 non essendosi potuto introdurre gas al primo tentativo le determinazioni vennero eseguite dopo la sola infissione dell'ago. Non si verificò nessuna modificazione degna di nota. In seguito essendosi rinnovato il tentativo si riescono ad introdurre 400 cc. di aria. L'indagine radiologica dimostra un apprezzabile aumento del collasso. Si nota: diminuzione del tasso proteico, aumento della imbibizione, della V. d. S.; diminuzione della T. S.

Nel caso N. 9 dopo introduzione di 450 cc. di gas si ebbe una notevole caduta del tasso proteico, aumento di imbibizione, aumento della V. di S. diminuzione della T. S. Dopo qualche tempo si ripetono le determinazioni dopo la sola puntura della pleura: le variazioni osservate sono insignificanti.

In questi due casi le modificazioni fisico-chimiche si ebbero dunque soltanto dopo introduzione di gas.

Nel caso numero 10 invece si ebbero leggere modificazioni anche dopo la sola puntura della pleura. Non è quindi da escludersi che in determinati individui uno stimolo portato sulla pleura possa provocare variazioni nei caratteri fisico-chimici del sangue. Sono noti del resto i gravi fenomeni di schoc che possono seguire l'irritazione della pleura; non è dunque da meravigliarsi che si possano constatare variazioni nella situazione colloidale del sangue.

Esamineremo ora quale importanza possa avere il collasso del polmone per se stesso. A questo scopo considereremo quei casi in cui la porzione ammalata del polmone era fortemente fissata da aderenze e la compressione del polmone si esercitava — almeno per quanto era possibile determinare radiologicamente — a carico della parte sana.

Noi troviamo queste condizioni nei casi N. 8, 11, 14, 15. In uno solo di questi casi (N. 5) si ebbe un deciso abbassamento del tasso proteico, un aumento dell'indice di imbibizione della V. d. S. ed una caduta dela T. S.

Nessuna modificazione si ebbe poi nel caso N. 16 in cui si praticò il Px a scopo diagnostico per cisti da echinococco.

Consideriamo ora quei soggetti in cui il collasso era elettivamente, o per lo meno prevalentemente a carico della parte del polmone ammalata (7, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 31, 33, 35).

Soltanto in uno di questi soggetti (31) non si osservarono modificazioni apprezzabili. In tutti gli altri si ebbe dopo il rifornimento variazioni nei valori del tasso proteico, dell'imbibizione della T. S. Nel N. 18 e 19 si ebbe anche un aumento della V. d. S. Nel caso N. 35 le modificazioni si verificarono in senso opposto a quello constatato nella maggioranza dei casi; cioè

si ebbe aumento del tasso proteico, diminuzione dell'indice di imbibizione, lieve aumento della T. S.

Limitando la discussione a questi casi, poichè negli altri l'assenza di un personale controllo radiologico non mi ha permesso di accertarmi della situazione pneumotoracica, si potrebbe concludere che in genere a produrre le modificazioni fisico chimiche in questione è necessario che il collasso del polmone avvenga a carico della parte ammalata. Ciò ammesso — e per ammetterlo definitivamente riconosco come sia necessario appoggiarsi su di una casuistica molto più vasta — si potrebbe ritenere probabile che effettivamente esse possano essere prodotte dal passaggio in circolo di materiali specifici derivanti dalla spremitura del polmone. Dico « probabile » poichè per avere la certezza di questo fatto bisognerebbe potere escludere completamente ogni altro possibile fattore: ora noi abbiamo visto che anche con la semplice introduzione dell'ago nella pleura e con il collasso della parte sana del polmone, esse possono ugualmente prodursi.

In questi ultimi tempi si è andato sempre più affermando il concetto che Px agisca non soltanto per le modificazioni meccaniche e circolatorie ma anche come una terapia di stimolo per le piccole dosi di veleni che ad ogni rifornimento vengono messe in circolo. Ho voluto esaminare la mia casuistica sotto questo punto di vista.

Prendendo in considerazione soltanto 30 soggetti sui quali avevo completato la serie di ricerche e di cui conoscevo gli esiti della cura ho cercato se era possibile stabilire qualche correlazione tra la presenza e l'intensità delle modificazioni osservate ed i vantaggi conseguiti. Dice subito che non ho potuto concludere nulla in proposito. Tanto nei 18 individui migliorati quanto nei 12 stazionari o peggiorati si ebbero o non si ebbero variazioni nei caratteri fisico-chimici in questione.

Si può pensare dunque, ammesso che queste variazioni siano dovute a stimoli tossici, che a conseguire buoni effetti terapeutici tali stimoli non siano nè necessari nè sufficienti, ma tutto al più possano, in certi casi, avere azione coadiuvante.

È anche lecito il supporre che certe volte essi possano essere dannosi; così come in certi tubercolosi anche minime dosi di tubercolina possono produrre effetti disastrosi. Non sono troppo rari infatti i casi nei quali i rifornimenti pneumotoracici determinano febbre, dimagrimento, diffusione delle lesioni nell'altro polmone.

In tre individui abbiamo ripetute le determinazioni a vari mesi di distanza dalle prime. Nei numeri 23 e 24, che avevano ottenuto vantaggi notevolissimi, tanto da potersi ritenere guariti, la nuova serie di ricerche diede risultati completamente negativi, mentre alcuni mesi prima avevano mostrato notevoli modificazioni.

Nel numero 19 invece, nel quale non solo non si era avuto nessun vantaggio, ma comparsa di lesioni nell'ambito controlaterale si verificarono nuovamente notevoli modificazioni.

Questa diversità di comportamento suscita il quesito se dalla indagine ripetuta delle variazioni ematiche immediatamente successive ai rifornimenti si possa dedurre un criterio per la sospensione della cura pneumotoracica.

In altre parole, non verificandosi più modificazioni ematiche dopo rifornimento, si potrebbe dedurre che dai focolai non si dipartano più stimoli tossici e che quindi si sia conseguita la guarigione.

A prescindere dalla complessità di tali ricerche non credo che esse possano fornire dati sicuramente utilizzabili per decidere su questo punto. Trascurando molte altre importanti obbiezioni, si può molto ragionevolmente supporre che certi infermi, analogamente a quanto si osserva nelle cure tubercoliniche, si abituino agli stimoli derivanti dalle piccole quantità di materiali tossici espresse dal polmone e non reagiscano più. In questi casi se si può affermare che vi è stato miglioramento della situazione immunitaria, miglioramento che in molti casi può anche dedursi dal ripristino delle condizioni generali, non si può affermare che si sia conseguita la completa guarigione e sospendere la cura.

Cessate le condizioni favorevoli determinate dal pneumotorace le lesioni possono riprendere la loro attività e la malattia riprendere il suo corso.

Quanto ho partitamente esposto credo che mi autorizzi a concludere:

1) Si possono dimostrare nei tubercolosi, dopo rifornimento pneumotoracico modificazioni quantitative e qualitative dei colloidi ematici assai simili a quelle che si possono osservare dopo iniezioni di piccole dosi di tubercolina.

2) Il fatto che tali modificazioni si producono specialmente negli individui nei quali si ha la compressione della parte ammalata del polmone, potrebbe significare che esse si producono in seguito ad immissione in circolo di sostanze tossiche; ciò non di meno è possibile che altri fattori, quali la puntura della pleura, il collasso per se stesso abbiano la loro parte nel determinare tali modificazioni.

3) Non è possibile stabilire quale significato terapeutico abbiano queste modificazioni. Considerate come il risultato di uno stimolo si può ritenere che tale stimolo non sia necessario e che in qualche caso possa riuscire dannoso.

4) Ripetendo le determinazioni in soggetti migliorati non si sono più dimostrate modificazioni; si sono avute con la stessa intensità in un soggetto in cui vi era stato peggioramento. Questo fatto però non autorizza a dedurre nessun criterio utilizzabile per la cessazione della cura pneumotoracica. Potrebbe significare soltanto un miglioramento della situazione immunitaria, non sufficiente però a concludere per l'avvenuta guarigione.

RIASSUNTO.

L'A. in seguito ad indagini condotte su 39 pazienti in cura pneumotoracica, conclude che i rifornimenti possono provocare modificazioni fisico-chimiche nei colloidi ematici assai somiglianti a quelle che si possono riscontrare dopo iniezioni di tubercolina. Non può però affermare che esse siano necessariamente dovute al passaggio in circolo di sostanze tossiche perchè anche altri fattori potrebbero provocarle. Considerando queste variazioni come il risultato di uno stimolo tossico non ritiene questo stimolo nè necessario nè sufficiente a determinare gli effetti terapeutici favorevoli; inoltre pensa che il non constatare più tali variazioni, dopo un certo periodo di cura, non sia criterio sicuro per decidere la sospensione dei rifornimenti.

II.

Clinica Medica Generale della R. Università di Siena.

Direttore: Prof. Carlo Gamna.

Il quadro clinico dell'intossicazione subacuta da piombo. (*)

Dott. Lorenzo Crosetti, aiuto e docente.

Dott. Aldo Forconi, assistente.

Nel corso dell'autunno-inverno 1933 abbiamo avuto occasione di studiare un vasto avvelenamento collettivo da piombo che si è verificato nella regione di Cinigiano (Alto Grosselano).

Per il modo di prodursi e per la vasta estensione che esso ha raggiunto l'avvelenamento ci è parso di particolare interesse in quanto non è frequente in Clinica l'osservazione di avvelenamenti subacuti da piombo, riguardando la quasi generalità dei casi conosciuti: intossicazioni croniche (professionali), ovvero avvelenamenti isolati. Nel caso speciale invece si è trattato di assunzione per via orale (pane e farine) di quantità piuttosto elevata di piombo, tanto che in alcuni nuclei familiari l'avvelenamento si è svolto in maniera decisamente acuta.

In una delle prime famiglie colpite la sintomatologia si è manifestata in modo quasi repentino in tutti i membri (7 persone) di cui due vennero a morte rapidamente con segni riferibili ad intossicazione saturnina.

Un altro nucleo famigliare di dieci persone a distanza di poco tempo fu pure gravemente colpito, dovendosi registrare anche qui un decesso in una bimba di tre anni (l'unico avvenuto in Clinica).

L'intossicazione fu causata dall'inquinamento di farine alimentari con piombo proveniente dalle colature di metallo praticate nelle incrinature delle mole del molino del luogo. È possibile che, data l'elevata quantità di piombo che fu ritrovata in alcuni campioni di farine, il metallo sia pervenuto anche in altro modo nelle farine stesse.

L'origine dell'avvelenamento fu potuta assodare mediante ricerche compiute sul luogo, sopratutto attraverso analisi della distribuzione topografica delle famiglie che facevano capo per la macinatura del grano al molino incriminato.

L'avvelenamento ha colpito circa 200 persone, la metà delle quali ha potuto essere oggetto di rilievi diretti. Una trentina di pazienti, nei quali la sintomatologia si manifestò in modo particolarmente intenso furono ricoverati in Clinica dove fu possibile uno studio più minuto.

Il quadro clinico dell'avvelenamento subacuto da piombo è ancora scarsamente conosciuto nei suoi particolari aspetti di presentarsi che differiscono notevolmente da quelli dell'avvelenamento cronico.

La riprova indiretta di ciò ci sembra fornita dallo speciale quadro clinico

(*) La direzione e la redazione del lavoro spettano a Crosetti. Lo studio della casistica è stato condotto in parti uguali dai due Autori. — C. Gamna.

osservato nei nostri avvelenati e dalle resultanze degli esami che abbiamo potuto compiere nei medesimi.

Nei trattati di malattie del lavoro, nelle opere di medicina generale, come pure nelle monografie speciali sul saturnismo come in quelle di Lewin e di Schmidt e nelle osservazioni isolate qua e là pubblicate sui periodici si parla estesamente del saturnismo nella sua forma più comune, quella cioè legata alla prolungata introduzione di piccole quantità di metallo in rapporto al lavoro esplicato dall'individuo; evenienza che oggi va assumendo grande importanza sociale e medico-legale per il gran numero di differenti industrie in cui il metallo e i suoi composti sono impiegati.

Un posto più ristretto viene accordato al saturnismo acuto in ragione della sua rarità.

La possibilità di intossicazioni da causa alimentare è, come noto, nella più parte dei casi da riferire all'acqua potabile condotta per mezzo di tubazioni di piombo, circostanza abbastanza eccezionale, perchè esige per prodursi particolari condizioni chimiche rare a verificarsi nella pratica, e soprattutto per la presenza di uno strato di carbonato di piombo insolubile che riveste le tubazioni. È stato appunto causata da un meccanismo di questo genere la vasta intossicazione di Lipsia che colpì circa settecento persone (Kruse e Fischer). Altre cause di intossicazione alimentare ricordate dai trattati sono: l'uso di preservare il vino dalle fermentazioni secondarie per mezzo di pezzi di piombo; la cottura del mosto in recipienti di piombo, l'impiego di serbatoi e alambicchi di piombo, le ciotole di stagno povero, il risciacquamento delle bottiglie con aggiunta di pallini di piombo rimasti dimenticati, l'uso di rubinetti in stagno povero, le misure in stagno piombifero per la vendita al minuto di certi liquidi alimentari, la decolorazione dei vini, dello zucchero di canna, del liquore e sciroppi con l'acetato di piombo. Sono ancora ricordate come altre cause: l'uso di conservare le bevande fermentate (aceto, ecc.) in recipienti smaltati (silicati di piombo), l'uso dell'acqua di seltz artificiale in sifoni, l'ingestione protratta di pane cotto in forni riscaldati con legna verniciata precedentemente con colori contenenti piombo, o di alimenti conservati (pesci, carni, legumi) in scatole di latta chiuse con saldatura piombifera (in particolare se conservate in salamoia acida o in olio, sostanze che attaccano facilmente le leghe di piombo).

Sono infine da ricordare la stagnatura di utensili da cucina con stagno contenente dal 10 al 35 % di piombo, il succhiamento da parte di bambini di giocattoli verniciati con cromato di piombo, oppure l'uso da parte delle nutrici di belletti e di cosmetici contenenti il metallo.

Oltre alle cause alimentari di saturnismo esiste tutta una serie di circostanze accidentali capaci di determinare avvelenamenti fortuiti: uso di vestiti tinti col cromato di piombo, abitazioni in camere parate di recente con carta dipinta, il lavoro di pittura, avvelenamento da proiettili di piombo trattenuti in ferite, ecc.

Infine anche l'uso prolungato e inconsiderato di medicamenti a base di piombo (acetato di piombo, acqua del Goulard, diachylon, ecc.) può portare a danni tossici.

Anche il tetratile di piombo che si aggiunge ai carburanti dei motori a scoppio, come pure l'acetato di piombo usato qualche volta a scopo terapeutico e più spesso abortivo, possono procurare avvelenamenti, per quanto,

questi sali, anche se adoperati talvolta in forti quantità, possano dare soltanto una sintomatologia modesta.

Quello che a noi importa di rilevare è che il meccanismo di avvelenamento verificatosi nel nostro caso è assai raro, tanto che anche in recenti monografie, come in quella di Chajes, il veicolo farine non è nemmeno ricordato. E tuttavia nozione già ben nota da tempo, che nella farina il piombo può pervenire sopratutto in due modi, o dalla inconsulta riparazione delle scabrosità delle superfici macinanti delle mole, praticata con piombo fuso oppure (evenienza più rara a causa del costo del sale) dalla adulterazione delle farine con carbonato di piombo. Dobbiamo dire che l'identificazione del fattore etiologico, per quanto fin da principio sospettato, non è stata tanto facile. I primi casi, infatti, si sono presentati in Clinica con segni di anemia secondaria quando non esistevano elementi per sospettare che fosse in causa un fattore tossico comune. Il primo ammalato venuto in Clinica alla nostra osservazione fu il caso seguente:

Fr. Ruggero (caso n. 1), di anni 43, abitante nel concentrico di Cinigiano, nel quale la sintomatologia risalirebbe al maggio (?) consistente in senso di ripienezza epigastrica accompagnata da dolori urenti, disappetenza, astenia, pallore. La sintomatologia si fà più intensa nel settembre con dolori addominali che poi diventano continui.

Alla nostra osservazione il p. viene più tardi in stato di notevole deperimento, assai pallido, con tenue orletto gengivale. Milza leggermente ingrandita.

Diuresi: *normale*: P. S. 1028, non albuminuria, urobilinuria.

Pressione arteriosa: sist. 100, diast. 40.

Polso: 62.

Nel *sangue*: Hb. 68, gl. r. mil. 3.400, V. gl. 1, gl. b. 3.300 (n. 64, e. 1, l. 31, m. 4). A carico dei *rossi* scarsa anisocitosi, scarse emazie punteggiate. Granulofilociti 10 ‰ (34.000 per mmc.).

Resistenza globulare: 0,32-0,42.

All'esame gastrico ipocloridria sia a digiuno che dopo pasto di Ewald. Esame radiologico del canale digerente perfettamente normale.

Metabolismo basale: — 4,9 %.

Wassermann ed equivalenti: negative nel siero.

Il p. rivisto a distanza di circa due settimane dopo la dimissione è solo scarsamente migliorato. Conserva nel sangue leggera linfocitosi (28 %), non emazie punteggiate. Lieve debolezza degli estensori della gamba.

Contemporaneamente veniva accolto in Clinica l'a. Bug. Romualdo (caso n. 2) la cui sintomatologia (dolori, anemia) ci fece pensare alla possibilità di una causa tossica.

B. Romualdo (caso n. 2), di anni 22, contadino, da Poggio Marsili (Cinigiano).

In questo caso i primi disturbi risalgono alla metà del luglio 1933, anche qui con lievi dolori epigastrici insorgenti dopo pasti copiosi, talora accompagnati da nausea e da vomito alimentare. In quel tempo ebbe anche *diarrea* con numerosissime scariche in poche ore con successiva scomparsa dei dolori. Episodi simili si sono ripetuti nei mesi successivi sempre con gli stessi caratteri: talvolta con *vomito*. Non ittero, nè febbre. Tuttavia il p. pur con questi intervalli potè continuare nella propria attività lavorativa. L'attacco doloroso che condusse l'a. in Clinica si è manifestato il 30 settembre 1933 con intensa *sintomatologia addominale*: dolori epigastrici, vomiti che si sono protratti per tutto il giorno successivo. Negli ultimi tempi *deperimento* (perdita di otto Kg. di peso).

I dati positivi dell'esame obiettivo sono costituiti da notevole pallore con appena accennato subittero, orletto gengivale evidente a quasi tutti i denti.

Addome trattabile eccetto che alla regione epigastrica ove la palpazione provoca moderata dolenzia. Fegato appena apprezzabile al disotto dell'arco costale.

Polso: 66 ritmico.

Pressione arteriosa: sist. 115, diast. 60.

Urine: P. S. 1025, traccie minime di albumina, urobilinuria modesta, numerosi leucociti e qualche eritrocita.

Sangue: Hb. 57 (gr. 8), G. R. 3.047.000, V. G. 0,84 granulofilociti 17,2‰ (60.000 per mmc.). Policromasia e anisocitosi modeste. Emazie con granulazioni basofile ++. *V. S.* 5-89.

L'esame della funzionalità gastrica rileva achilia a digiuno, ipercloridia marcata dopo pasto di Ewald. Durante tutta l'estrazione si ebbe reflusso di bile: HCl. presente, solo dopo 75 minuti: gradi 12, A. T. massima: 32 dopo 75 minuti.

A distanza di due giorni, dopo pasto di Ewald associato a Istamina si ottengono valori di netta ipercloridia: (46, 57, 42 di HCl libero rispettivamente dopo 15', 30', 45'. Ac. totale massima 75, dopo 30'). Un successivo esame praticato dopo con brodo Liebig da risultati analoghi e così pure un nuovo esame praticato con semplice colazione di Ewald.

All'esame radiologico quadro di spasmo duodenale che si manifesta costante nelle sierografie.

L'a. dimesso in condizioni migliorate (3 Kg. di ripresa del peso in 10 giorni), è tornato a Poggio Marsili ove ha ripreso, nonostante i nostri consigli, le proprie abitudini dietetiche, ingerendo certamente un'altra volta del tossico, tanto che è stato di nuovo colto da dolori addominali, conati di vomito biliare, si dà essere costretto per la seconda volta al ricovero in Clinica in preda a sintomatologia dolorosa intensa. Una prima somministrazione di Octinum per bocca ha scarsa efficacia; dopo due ore si inietta una fiala di Spalmalgina che ha pure effetto scarso e transitorio. La mattina dopo si inietta 1 ctg. di papaverina, più 1 mmgr. di atropina che calmano i dolori per circa 30'. Durante questa sintomatologia dolorosa la pressione arteriosa più volte controllata, si è mantenuta elevata rispetto alla normalità (sist. 155, diast. 85). La sera del 17 novembre ad un'iniezione endomuscolare di acetilcolina si fa seguire una fiala endovena di Prostigmina dopo di che si ha una defecazione di abbondante materiale. Persiste nell'urina traccie di albumina Ps. 1016. Con la prova della sete la densità sale a 1025: e l'a. elimina in 5 ore cc. 115 di urina.

L'esame *oftalmologico* rileva normalità del visus e del fondo, restringimento del campo visivo per i colori con inversione per il bleu e per il rosso.

Durante i giorni successivi la sintomatologia è andata gradualmente attenuandosi con abbassamento della pressione (sist. 130, diast. 85).

L.a. viene dimesso in condizioni migliorate il 19 novembre 1933.

Come abbiamo detto, fino dai primi giorni del ricovero era nato il sospetto che una causa tossica potesse essere responsabile della sintomatologia presentata dall'ammalato. Le cose erano a questo punto quando pochissimi giorni di poi si presenta nell'ambulatorio del Direttore il Ton. Orlando che accompagnava per una visita il figlio Emilio, provenienti entrambi dal paese di Cinigiano. Il figlio raccontava la storia e presentava la sintomatologia che sarà subito illustrata, ma al Direttore non sfuggì la circostanza che anche il padre si presentava deperito e pallido, con colorito sensibilmente analogo a quello del figlio.

La sintomatologia clinica ed ematologica presentata dal Ton. Emilio ci persuase che dovesse essere riferita a un avvelenamento da metallo pesante, con ogni verosimiglianza da piombo, nel quale avvelenamento però l'ittero così marcato e importante faceva pensare a una partecipazione parenchimale del fegato in un grado affatto insolito.

Ton. Emilio (caso n. 3), di anni 19. Normale benessere fino ai primi di settembre 1933. Da allora astenia; dal 10 settembre dolori epigastrici non intensi con esacerbazione dopo i pasti e senso di ripienezza. Pochi giorni dopo notò ittero alle sclere e alla cute con parallela coluria. Il 30 settembre i *dolori* si sono fatti assai intensi con *vomito* più volte ripetuto. Stipsi (4 giorni). Ricovera il 3 ottobre 1933.

Stato di nutrizione scadente, pallore notevole con ittero. Psiche integra. Sottile orletto gengivale ai premolari inferiori e superiori. Nulla al respiratorio e circolatorio. Ad-

dome dolente all'epigastrio specie con la palpazione. Fegato appena ingrandito. Leggero ingrandimento della milza. Non alterazioni della sensibilità e della motilità. Riflessi tendinei torpidi.

Polso: 72.

Pressione: sist. 132, diast. 88.

Diuresi: Orine D. 1025, traccie di albumina, forte urobilinuria. Non cilindri.

Sangue: Gl. R. mil 2,49, Hb. 44, V. Gl. 0,91, granulofilociti 80 ‰ (200.000), Gl. B. 5250, (formula leucocitaria n. 44, metamielociti n. 1, eos. 3, linfociti 44, monociti 8). A carico della serie rossa: intensa reazione eritroblastica: 4 ortocromatici, 4 ortocromatici con punteggiature basofile, anisocitosi +, emazie punteggiate +++. Policromasia ++.

Bilirubinemia: R. D. pronta, negativa; R. D. ritardata mmgr. 2,6; R. I. pronta mmgr. 2,9.

Resistenza globulare: Mn. 0,30, Md. 0,40, Mx. 0,48.

La curva glicemica dopo iniezione endovenosa di galattosio si dimostra notevolmente alterata rispetto al comportamento di individui sani.

Col sondaggio duodenale si estrae bile contenente muco. Meltzer Lion negativa.

Durante la degenza il m. ha dimostrato un dato importante, rappresentato dalla ripetuta insorgenza di disturbi psichici, caratterizzati da negativismo, da idee fisse e caparbietà del carattere. I disturbi si sono andati gradualmente attenuandosi. Anche la sintomatologia addominale che a giorni è stata assai intensa è andata decrescendo. L'a. è stato trattato con associazione di papaverina, morfina, atropina (Spalmalgina). In seguito è stata tentata cura epatica per mezzo di estratti (Campolon) a dose elevata senza osservare effetti di sorta sul quadro ematico: dopo 8 giorni: Gl. R. mil. 2,54. Hb. 47, granulofilociti 3 % (10.000). Anche una « terapia di protezione del fegato » non ha dimostrato una efficacia per lo meno apprezzabile (Glucosio-insulino-terapia per 7 giorni).

Il paziente è stato dimesso il 19 ottobre in condizioni migliorate, ma ancor pallido e astenico.

Il padre *T. Orlando* (caso n. 4), di anni 42, ha goduto del suo pieno benessere fino ai primi del settembre 1933. Da allora astenia, facile esauribilità fisica, dolori addominali particolarmente all'epigastrio, che han subito forte esacerbazione senza cause apprezzabili. A metà di settembre ittero lieve alle sclere e alla cute. Non disordini dell'alvo; qualche volta vomito. Fin dai primi giorni bruciori alla gola e lingua fortemente arrossata, mentre nella superficie interna della guancia destra comparivano alcune macchie brune in parte presenti al momento del ricovero. Questo è stato determinato dalla persistenza dei dolori, dell'ittero dell'astenia per i quali aveva ricorso al Direttore della Clinica.

Ricovera il 7 ottobre 1933 in preda a deperimento notevole con colorito fortemente pallido, ma sopratutto itterico con sfumatura tendente al caffè e latte dorato. Sclere intensamente itteriche, le macchie ipercromiche di cui si è già fatto cenno, poste alla faccia interna del labbro inferiore si presentano di colorito scuro della grandezza di un centesimo. Orletto gengivale assai marcato di colore nero-azzurro, che scarsamente si modifica con lavaggio di acqua ossigenata.

L'addome è leggermente e diffusamente dolente in specie alla regione epigastrica. Organi ipocondriaci in limiti.

Riflessi rotulei ed achillei torpidi specie a destra, plantari assenti. Lieve diminuzione della sensibilità profonda all'arto inferiore destro.

Polso: 52, ritmico, molle.

Pressione: sist. 90, diast. 52.

Diuresi: oscillante intorno al litro con densità spontanea scarsa (1009), traccie di albumina e di urobilina.

Nel *sangue*: Gl. R. 2,68, Hb. 41, V. Gl. 0,78. Granulofilociti 27 ‰ (70.000 per mmc.). Imponente reazione eritroblastica: ogni 100 leucociti 5 eritroblasti ortocromatici, 24 policromatofili, di cui 6 con granulazioni basofile. Policromasia spiccata (+++) punteggiature basofile ++++, scarsa anisocitosi. Gl. B. 6000, metamielociti n. 1, n. 66, e. 6, b. 0, l. 22, m. 5.

Bilirubinemia: R. D. pronta, negativa, R. D. ritardata (dopo 1 h) mmgr. 2 R. I. (pronta) mmgr. 2,4.

Resistenza globulare: Mx. 34, Md. 32, Mn. 52.

Stercobilina: fluorescenza limite: 1:1125, urobilina eliminazione (pro die): mmgr. 27,5.

Funzionalità gastrica: reflusso di bile nello stomaco; achilia a digiuno, che persiste per 1 h. dopo pasto di Ewald raggiungendo i 36 gradi dopo 90'; nel qual campione l'acidità totale raggiunge 59.

L'a. trattato con cura epatica di estratti ad alta dose per una durata di una diecina di giorni dimostra un numero invariato di Gl. R. mentre l'Hb. e i granulofilociti si sono notevolmente elevati.

Il giorno 17 ottobre reazione granulofilocitaria intensissima (75 ‰) con persistenza negli strisci di numerosi eritroblasti, e comparsa di linfocitosi relativa (42 %). Pressochè invariato il numero di emazie punteggiate

La moglie *G. Arduina* (caso n. 5), di anni 42, dal 28 ottobre ha incominciato a notare, astenia, associata a febbre e deperimento. In seguito sono comparsi dolori addominali, stipsi, sapore cattivo in bocca. Il 12 novembre alla nostra visita la donna è pallida, con subittero franco alla cute e alle sclere: orletto appena evidente a tutti i denti.

Nel sangue segni lievi di intossicazione: anisocromia ed anisocitosi moderate, non policromasia. Emazie con granulazioni basofile scarsissime. A carico dei bianchi, formula leucocitaria indifferente (n. 70, e. 1, l. 25, m. 4).

Come abbiamo detto, fino dal ricovero del Ton. Emilio, la sintomatologia clinica fece pensare ad un avvelenamento da piombo. La dimostrazione obiettiva della causa tossica l'acquisimmo poco dopo in occasione del ricovero di un caso particolarmente grave che illustriamo subito, nel quale riuscì positiva non solo la dimostrazione di elevata eliminazione di ematoporfirina attraverso le orine ma ancora il reperto di notevole quantità di piombo nelle feci.

V. Gino (caso n. 6), di anni 16, è stato bene, normalmente vivace fino ai primi di ottobre 1933. In quei giorni dolenzia di tipo colico alla regione mesogastrica che assume rapidamente un carattere continuo con esacerbazione dopo i pasti. L'alvo da prima normale si fece stitico, comparvero astenia notevole, impallidimento, disappetenza, nausea, vomito biliare, lieve ittero. Dopo una settimana i dolori hanno assunto un comportamento accessuale. Il ragazzo si fa sonnolento. Lieve cefalea. Lingua patinosa. Ricovera il 12 ottobre 1932.

È un ragazzo di costituzione scheletrica regolare assai deperito, fortemente pallido, con componente giallognola tendente al caffè e latte. Subittero alle sclere.

Durante gli accessi dolorosi si rannicchia nel letto con coscie flesse sul bacino. Non rigidità nucale. Sottile orletto gengivale grigio ardesiaco ai molari e premolari. Lingua patinosa, alito fetido. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio e circolatorio, all'infuori di una lieve impurità sistolica alla punta. A carico dell'addome normalmente trattabile ed indolente, si nota durante gli accessi dolorosi una contrazione dei retti e la palpazione provoca un certo dolore all'ipo- e mesogastrio. Lieve gorgoglio ileo-cecale. Fegato in limiti. La milza, leggermente ingrandita, alla percussione deborda circa un dito nelle profonde inspirazioni. Lieve torpore degli achillei e dei rotulei. Vivace il plantare. Non debolezza degli estensori.

All'atto del ricovero il ragazzo ha dolori intensi al mesogastrio che sono scarsamente e per breve tempo calmati con una fiala di Spalmalgina. L'alvo è chiuso da quattro giorni; un clistere evacuativo non riesce nell'intento. Nelle *urine* un po' scarse di quantità: D. 1019, lieve acetonuria, notevole indacanuria e urobilinuria. Albumina in traccie con pochi leucociti nel sedimento.

Pressione art.: Sist. 128, Diast. 72.

Il ragazzo ha un lieve movimento termico con rialzi vespertini al massimo di 37,2-37,4.

Nel *sangue* notevole anemia: (Gl. R. 2,8, Hb. 53 (gr. 7,4), V. Gl. 0.94. Granulofilociti 3 ‰ (10.000 per mmc.). Intensissima reazione eritroblastica con 13 elementi ortocromatici, di cui 5 con punteggiature basofile, 5 policromasici di cui 1 con punteggiature basofile ed uno eritroblasto basofilo ogni 100 leucociti. Marcata anisocitosi con una certa deviazione a sinistra della formula eritrocitrometrica (22 elementi per cento di μ 6,56, 30 % di μ 7,38); poichilocitosi scarsa, intensa policromatofilia. Numerosissime emazie con

punteggiatura basofile di varia grandezza: qualche corpo di Jolly. Leucopenia (4500) con segni di reazione mielocitaria (1 mielocito neutrofilo, 1 metamielocito neutrofilo, 73 elementi granulosi e maturi di cui 69 neutrofili e 4 eosinofili, 22 linfociti, 3 monociti). Policromasia +++.

Resistenza globulare: (Hamburger) media 0,38, minima 0,45. *Bilirubinemia* (Van den Bergh), R. D. ritardata positiva mmgr. 1,8, R. I. pronta mmgr. 2.

Persistendo intensi i dolori viene somministrato dell'Octinum per os con scarsissimo effetto. Il giorno 13 il p. ha vomito. Negli intervalli fra gli accessi dolorosi è prostrato e sonnolento. Purgante oleoso senza effetto. Clisteri ripetuti senza effetto.

Nello stomaco col sondaggio si estraggono pochi cc. di liquido con scarsi residui alimentari, anacido al rosso congo. Col sondaggio duodenale si estrae scarso liquido giallo, torbido. Non si riesce a ottenere bile pura.

La somministrazione di Octinum per os manifesta una certa azione sedativa nei dolori.

Alla fine, il giorno 15 dopo un clistere, praticato mezz'ora dopo un'endovenosa di Octinum riesce a dare esito ad un'abbondantissima emissione di materiale fecale poltaceo.

L'analisi chimica ha rilevato un contenuto in piombo assai rilevante (1), come pure nell'orina riesce positivo la dimostrazione di una notevole quantità di ematoporfirina.

Nei giorni successivi il p. ha avuto dolori meno intensi e le defecazioni si sono fatte spontanee.

Il giorno 16 si inizia, la glucosio-insulina-terapia (50 gr. di glucosio + 10 U di insulina × 2). Con la riapertura dell'alvo e la scomparsa dei dolori il ragazzo riprende nelle condizioni generali e può nutrirsi abbastanza. Anche lo stato ematico accenna a migliorare.

Il giorno 21, Gl. R. 3.4, Hb. 64 (g. 9 %). Aumento dei granulofilociti 26 ‰ (80.000 per mmc.). Il giorno 24, occasionati da intemperanze dietetiche dell'ammalato, i dolori riprendono abbastanza intensi, anche questa volta calmati dall'Octinum. L'alvo si chiude nuovamente per 3 giorni e si manifesta un doloroso premito poco sedato da supposte di papaverina e belladonna. L'ittero è in aumento un'altra volta.

Bilirubinemia: R. I. pronta mmgr. 2,4.

Il giorno 31 dopo 4 giorni di stipsi si viene finalmente ad ottenere con un clistere praticato dopo endovenosa di Octinum, defecazione abbondantissima.

Successivamente le condizioni sono andate migliorando. Il giorno 3 ha incominciato a rialzarsi dal letto.

La *pressione arteriosa* si è abbassata: sist. 85, diast. 45.

L'ittero ematico ancora saggiato il giorno 6 è elevato: R. D. rit. mmgr 2,1; R. I. pronta mmgr. 2,3.

V. S.: normale (2,5 — 84).

All'atto della dimissione il fegato che all'atto del ricovero non si apprezzava, forse anche per lo stato delle pareti, debordava circa un dito dall'arco. Col riprendere delle forze dell'a., si è notato miglioramento del colorito e diminuzione dell'orletto. L'esame oftalmico rivela normalità del campo visivo per il bianco e per i colori. Fondo normale.

La prova della concentrazione rileva forte ipostenuria: dopo 5 ore dal pasto asciutto la D. da 1014 è salita a 1018. Il p. è dimesso il 14 novembre migliorato, ma ancora pallido, subitterico, con facilità a doloretti colici

Gli studi moderni hanno messo in evidenza, specie ai fini medico-legali, l'importanza delle ricerche chimiche dirette a svelare la presenza di piombo nel sangue. Si insiste specialmente dagli autori più moderni (Bass, Schretzenmayr, Schmidt e Weyrauch) sull'importanza del contenuto di piombo nel sangue. Schmidt, al quale dobbiamo una recente monografia sull'argomento, ha elaborato dei metodi microanalitici, mediante i quali il metallo viene determinato quantitativamente per via colorimetrica con una colorazione azzurra col reattivo di Arnold-Menzel-Trillat e qualitativamente può essere determinato

(1) Dobbiamo questo dato, come pure quello relativo al contenuto in piombo di alcune farine prelevate nei nostri sopraluoghi, al prof. Italo Bellucci, Direttore dell'Istituto di Chimica Generale della R. Università di Siena.

mediante lo spettrografo di Löwe fino a concentrazione di alcuni millesimi di milligrammo. Schmidt ha anche determinato i valori limite nei quali il metallo può trovarsi nei normali e le sue variazioni in caso di intossicazione. Non tutti sono d'accordo nel riconoscere un significato diagnostico alla coproporfirina, che secondo Schumm, è assai più significativa che non l'uro-porfirina. Desideriamo ricordare che queste ricerche dirette alla determinazione delle quantità di porfirine eliminate non possono avere un significato diagnostico decisivo. Infatti Götzle avrebbe trovato assenza di coproporfirina nel 12 % degli avvelenati, mentre secondo Schumm questo sintomo non mancherebbe mai. Dalla recentissima monografia di Schmidt e Weyrauch, si desume che alle eliminazioni aumentata di porfirine, espressione di esaltato metabolismo dell'emoglobina, può attribuirsi valore diagnostico soltanto quando oltrepassi certi valori (diluizione 1:50 circa) e non è da considerare come specifico; perchè il sintomo può essere presente in svariate affezioni intestinali, nell'ematemesi, nella cirrosi epatica, in varie malattie infettive (tubercolosi, poliartrite, polmonite, ecc.), ed in quantità notevole negli avvelenamenti da cloruro di benzolo, sulfonal, trional.

In ogni modo dai lavori di Litzner e Weyrauch risulta che nei casi di avvelenamento acuto è quasi sempre possibile dimostrare un contenuto aumentato da 1:100 fino a 1:1000.

Queste ricerche hanno uno speciale interesse per il medico legale in quanto possono fornirgli un elemento di giudizio obiettivo per i provvedimenti medico-legali opportuni per la difesa dei lavoratori intossicati, particolarmente oggi che la patologia del lavoro e la relativa legislazione, specie nel campo assicurativo, vanno assumendo una così grande importanza sociale.

Nei nostri casi, quando la causa dell'intossicazione non era ancora stata dimostrata con dati obbiettivi assolutamente sicuri al di fuori del quadro clinico, abbiamo creduto opportuno di procedere anche a queste ricerche. Si è potuto dimostrare, come abbiamo detto, un'aumentata eliminazione urinaria di ematoporfirine. Le urine non hanno mai presentato un colore rosso borgogna e non si è mai trovata positiva la reazione di Götzle (colorazione violetta dopo trattamento di urina con soda caustica), mentre è stata presente la reazione di Garrod (precipitazione dei fosfati colorati in rosa viola).

Le indagini chimiche sulle feci e sulle urine di pazienti hanno permesso la constatazione per via analitica della presenza del metallo in quantità notevole: dato a noi indispensabile in quanto è noto dagli studi di Weyrauch e Litzner, che per quel che riguarda le orine può rientrare nei limiti fisiologici una eliminazione giornaliera di mmgr. 0,023 di piombo.

Era però notevolmente ardua l'identificazione del meccanismo comune di intossicazione, a causa delle speciali condizioni di vita di questi contadini. La possibilità di un avvelenamento professionale al quale era ovvio pensare davanti a dei lavoratori come nel caso nostro, essendo la scarsa casistica in quel periodo costituita esclusivamente da coloni adulti, sembrava qui del tutto da escludere: alla nostra inchiesta in proposito i malati negavano di aver maneggiato vernici di piombo, nè ci fu possibile nonostante la più accurata indagine anamnestica di poter pensare all'intervento di una qualunque delle numerosissime cause di saturnismo professionale da noi elencate sopra.

Escluso, o per lo meno ritenuto molto improbabile, un avvelenamento professionale, si pensò alla possibilità di un'origine alimentare dell'intossicazione.

L'ipotesi che il veicolo del tossico fosse costituito dall'acqua potabile, si potè escludere in seguito alle informazioni attinte riguardo l'approvvigionamento idrico delle abitazioni dei vari ammalati. Se questa ipotesi poteva essere nel vero per l'a. Fran. (primo ricoverato), abitante nel concentrico di Cinigiano che è approvvigionato da un comune acquedotto, ci fu subito possibile metterla da parte, davanti ai casi Bug. e Ton. abitanti rispettivamente a Poggio Marsili e Poggio Cerri, casolari ubicati a notevole distanza (3-5 Km.) da Cinigiano e ognuno munito di propri pozzi e di cisterne.

Analogamente fu possibile escludere l'ipotesi che l'origine dell'intossicazione fosse da riferire ai recipienti di conservazione dell'olio, dell'acqua, come pure alle stoviglie adoperate.

Per queste ragioni le supposizioni che il veicolo del tossico fosse costituito dalle farine sembrava molto fondata. Ma la conferma ci venne da notizie fornite dal medico del luogo, che nella frazione di Cana del Comune di Roccalbegna, ubicata a notevole distanza da Cinigiano, un'intera famiglia si era avvelenata nello stesso periodo di tempo con una sintomatologia analoga a quella dei nostri ammalati ed era stata ricoverata nell'Ospedale di Grosseto (*).

Si tratta della famiglia *Gui.* nella quale la prima ad ammalarsi fu la giovane nuora (caso n. 7) incinta al terzo mese che cominciò a notare dolori a tipo colico, intensi e accessuali. Contemporaneamente il capoccia (caso n. 8) e due figli accusavano profonda astenia, disappetenza, dolori colici accessuali. A poco a poco tutti i componenti ammalarono in forma meno intensa: i piccoli quasi senza dolori. Dopo 7-8 giorni comparve orletto gengivale.

Nella famiglia Gui., nel padre e nei tre figli (Settimio, Giovanni, Florindo (casi n. 9 e 10), l'intossicazione assunse forme piuttosto gravi tanto da necessitare il ricovero nell'Ospedale di Grosseto dove era stata precedentemente accolta la nuova (Maria).

In questa oltre ai segni comuni agli altri ammalati, pallore notevole, astenia, cefalea, stipsi, orletto, alito fetido, era anche presente un modico ingrandimento del fegato, albuminuria con qualche cilindro ialino. In tutti gli ammalati assenza di interessamento del sistema nervoso: senza alterazioni del fondo oculare.

Nel sangue sono presenti, in tutti, alterazioni ematologiche importanti caratterizzate da gran numero di emazie con punteggiature basofile, anisocitosi con tendenza a ipocromia delle forme grandi, e presenza in due casi di microciti ipercromici. Policromasia decisa. In due casi presenza di eritroblasti ortocromatici. In tutti e quattro i casi esiste una certa linfocitosi che va da un minimo di 31 a un massimo di 45 linfociti per cento.

In questo nucleo familiare l'intossicazione si manifestò in grado assai intenso tanto che notizie assunte nel marzo 1934 ci informano della persistenza in forma abbastanza marcata dell'astenia e del pallore.

Nello stesso Comune di Roccalbegna, un'altra famiglia di coloni, tali *Croc.*, abitanti alla Fornaciaccia, presentavano in quel periodo una sintomatologia costituita da pallore, da astenia e da tenue orletto. Non dolori.

Anche in un altro nucleo familiare *Mosc.* (caso n. 11), abitante nel podere Val di Becco vi furono alcuni casi analoghi.

---

(1) Ringraziamo il primario prof. G. Memmi per le notizie e gli strisci di sangue degli ammalati gentilmente fornitici.

Questi casi hanno permesso l'identificazione non solo del veicolo del tossico (farina), ma anche del molino responsabile dell'inquinamento, perchè l'unico legame esistente tra questi casolari lontani e Cinigiano è costituito dal fatto che, soltanto nella stagione estiva, a causa dell'inattività del locale molino azionato da forza idraulica, questi coloni si servono del lontano molino di Cinigiano azionato da energia elettrica.

In un primo sopraluogo praticato al molino supponemmo che l'inquinamento potesse provenire da uno speciale mastice (coesivo) che era stato largamente applicato sulle incrinature delle superfici macinanti; ma poichè l'analisi chimica praticata dal prof. Bellucci dimostrò l'assenza di Pb. in questa sostanza, in un secondo sopraluogo di pochi giorni dopo, potemmo, con la collaborazione del medico del luogo, far venire alla luce, al disotto dello strato di mastice probabilmente applicato all'ultimo momento, una notevole quantità di piombo metallico colato nelle incrinature stesse.

A noi mancano elementi per stabilire se la presenza del tossico nella farina sia da ricondurre unicamente a questo meccanismo o vi possa eventualmente avere collaborato un inquinamento d'altro genere. Sta di fatto, che nei campioni di farina prelevata al podere Romanella e al podere Pievina (abitazioni delle famiglie più colpite, Tas. e Veg., vedi casi dal n. 62 al 72 e dal n. 33 al 36) il contenuto in piombo si dimostrò rilevantissimo.

Del resto lo studio attento del nostro materiale ci dimostra il fatto in modo del tutto decisivo, perchè in alcuni dei nostri malati la sintomatologia ha nettissimi rapporti di tempo con la permanenza nei detti poderi, dove alcuni coloni avventizi assumevano i pasti. Crediamo opportuno ricordare qui, per il suo peculiare interesse, il colono Tas. Angelo (caso n. 12), di anni 37, il quale ha goduto del normale benessere fino agli ultimi del settembre 1933. Nell'ultima settimana questi è stato chiamato al podere Pievina dalla famiglia Veg. (vedi prot. n. 33 e seguenti). A distanza di 4 o 5 giorni, verso la fine del mese, cominciò a notare astenia, disappetenza, sapore amaro in bocca, stipsi. Dopo sette giorni di permanenza il p. tornò a casa dove le sue condizioni migliorarono abbastanza, tanto che verso il 16 ottobre, chiamato al podere Romanella, ove, date le condizioni della famiglia Tas., v'era bisogno di braccianti, potè prestare la sua opera e si trattenne sul luogo 10 giorni.

Durante questi, il p. notò marcato aumento dell'astenia, si fece pallido, persistè l'anoressia, il sapore amaro in bocca, la stipsi. Dopo tre giorni di permanenza (19 ottobre) comparvero dolori epigastrici piuttosto intensi e si sarebbe pure manifestata poliuria con urine cariche. A cominciare dal 26 ottobre i dolori si fecero anche più forti, la sintomatologia si aggravò con comparsa di vomito, di astenia grave e con chiusura dell'alvo durata oltre una settimana.

La moglie ed il bimbo, che non si sono mai mossi di casa ove hanno sempre mangiato farina proveniente da una molitura avvenuta ai primi di settembre al molino di Cinigiano non hanno avuto disturbi.

Il *Tas. Angelo* (caso n. 12), ricovera l'8 novembre in condizioni notevolmente deperite, assai pallido, nettamente subitterico. Orletto gengivale evidente ai canini ed incisivi superiori. Del tutto negativo l'esame dell'apparato respiratorio. Lieve impurità sistolica con rinforzo del II tono sulla polmonare. L'addome è lievemente dolente alla regione periombellicale, gorgoglio ileo-cecale. Il fegato appena debordante è leggermente

dolente. Milza in limiti. L'esame dei riflessi superficiali e profondi, delle varie forme di sensibilità, della motilità segmentaria e dell'andatura è complessivamente negativo.

La sintomatologia dolorosa viene scarsamente diminuita dalla somministrazione di Octinum per via orale: anche l'iniezione di 3 ctgr. di papaverina + 1 ctgr. di atropina ha scarsa efficacia. Clisteri praticati in seguito non hanno effetto, tanto che l'alvo restò chiuso tre giorni. Un purgante oleoso somministrato a dose elevata, seguito da tre ore dopo da una fiala di Octinum endovena, permette numerose evacuazioni di materiale poltaceo a cui si accompagna vomito.

Nell'*urina* traccie di albumina e *urobilina* con qualche leucocito nel sedimento.

Pressione arteriosa: sist. 120, diast. 70.

Durante i successivi giorni di ricovero a causa della sintomatologia assai intensa si ricorre all'iniezione in vena di due fiale di Octinum a distanza di qualche ora con effetto assai marcato.

Con la prova del carico salino la D. (normalmente 1016) sale a 1028: con quella del carico idrico scende a 1005.

Nel sangue anemia assai marcata: Hb. 58, Gl. R. 2,19, V. Gl. 1,38, granulofilociti 150.000 (60 ‰), Gl. B. 5600 (n. 64, e. 9, b. 1, m. 7, l. 19).

Notevole anisocromia, con aniso-microcitosi. Poichilocitosi scarsa. Emazie con punteggiature basofile (+++) specie nelle emazie più piccole. Scarsa policromasia. Microcitosi ipercromica.

V. S.: 15-116.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, R. D. ritardata mmgr. 2,14, R. I. mmgr. 2,6.

L'esame oculistico fa rilevare normalità del fondo retinico dei vasi e delle papille. Inversione parziale del campo visivo per il rosso e per il bleu.

La *funzionalità gastrica* saggiata col sondaggio a digiuno e con il pasto di Ewald si dimostra assai fiacca. HCl. presente in scarsa quantità, 8 gradi dopo 1h, Ac. tot. massima 32; dopo 75'' lo stomaco è vuoto.

Durante la degenza che si è protratta una ventina di giorni l'a. è andato un po' migliorando con qualche segno di ripresa anche obiettiva rilevato all'esame ematologico che poco prima della dimissione segnalava aumento dei globuli rossi, ma stazionarietà dell'Hb. (Gl. 3,09, Hb. 57; V. Gl. 0,95, granulofilociti 290.000 (20 ‰), Gl. B. 5900 (n. 64, e 9, b. 1, l. 19, m. 7).

Il peso dell'a. non si modifica durante la degenza e il p. viene dimesso con scomparsa dell'ittero, persistenza dell'orletto, ma soprattutto del senso di astenia.

Questo caso appare di notevole interesse per il rapporto fra l'intensità della sintomatologia e la quantità del tossico ingerita. Un altro caso che si comporta in modo analogo è quello del colono Per. Pasquino (caso 13), di anni 30, abitante nel podere Norgi. Quivi il malato verso la metà di ottobre aveva cominciato ad avvertire senso di astenia e diarrea (4-5 scariche giornaliere) con pallore a sfumatura giallina. In queste condizioni il 27 ottobre si recò al podere Romanella per prestare aiuto nel lavoro dei campi. Dopo due giorni soli di soggiorno, il 29, comparve intenso dolor di gola, sapore amaro e ipersalivazione. Il giorno di poi, il 30, perdita completa dell'appetito, elevazione termica (37°,4), intensificazione del pallore e dell'ittero. Il 31, lievi dolori addominali, alvo ancora diarroico, comparsa di macchie pigmentate di color bruno marrone alla mucosa delle guancie e fetore in bocca.

Il medico del luogo il dott. Motti, colpito dalla particolare acuzie, ce lo porta in Clinica il 1° novembre. Oltre al pallore ed all'ittero già segnalati esiste un netto orletto a tutti i denti, 3 macchioline brunastre della grandezza di una moneta da 5 centesimi nella mucosa della guancia sinistra. Nulla al respiratorio e circolatorio. Addome trattabile, fegato in alto al V spazio, deborda due dita dall'arco nettamente dolente. Milza modicamente dolente. Del tutto negativo l'esame del sistema nervoso.

In questo p. durante tutto il ricovero la sintomatologia dolorosa è stata modesta, l'alvo sempre aperto. Notiamo una leggera tumefazione con arrossamento della tonsilla sinistra. Il p. riferisce di aver notato dolor di gola solo a sin. Nell'*orina* alcalina d. 1027, tracce minime di albumina e di pigmenti biliari, tracce evidenti di urobilina. Nulla nel sedimento.

Pressione art.: sist. 105, diast. 70.

Sangue: Hb. 77, Gl. R. 2,62, V. Gl. 1,06, Granulofilociti 29.000 (8 ‰), anisocitosi discreta con anisocromia e sopratutto ipercromia della maggioranza dei globuli. Ipocromia delle forme grandi e piccole. Poichilociti +. policromasia +, emazie con punteggiature basofile +. Ogni 100 leucociti 3 eritroblasti (2 basofili, 1 policromatofilo). Gl. B. 6500 (n. 66, e. 3, l. 22, m. 9).

V. S.: 26-125.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, R. D. ritardata mmgr. 1, R. I. mmgr. 2,1.

Alla prova della concentrazione D. massima 1024.

Per il rapido miglioramento viene dimesso il 7 novembre.

Un mese dopo il p. si ripresenta all'Ambulatorio ancora leggermente itterico, con orletto sempre evidente, persistenza dell'alito fetido. Nel sangue persiste ipoemia. Gl. R. 3,45, Hb. 68, granulofilociti 140.000, persiste anisocitosi con tendenza a ipocromia delle forme grandi. Policromasia, poichilocitosi, emazie punteggiate +.

A causa della persistenza tenace dello stato anemico abbiamo consigliato al p. una cura arsenicale e ferrica, la quale tuttavia protratta nei mesi successivi si dimostra scarsamente efficace. Il 4 marzo 1934 la situazione ematologica è sempre stazionaria (Hb. 66, Gl. R. 3,64, granulofilociti scarsi).

La moglie *Tas. Novilia* (caso n 14), si è durante l'ultima settimana di ottobre recata dal Podere Norgi alla Romanella dove lavorava il marito. Il 1° novembre mal di gola, dolori addominali diffusi, cefalea, sapore amaro in bocca, stipsi, astenia. Compare ittero e orletto gengivale.

Abbiamo occasione di visitarla il 2 novembre alla Romanella. La donna è di forze assai scadute ed assai pallida. Negli strisci segni di attiva reazione midollare (mielociti ed eritroblasti). Linfocitosi spiccata (47). Eritroanisocitosi +, poichilocitosi +, emazie con punteggiature basofile +, policromasie +.

Dobbiamo credere che in questa donna l'avvelenamento sia stato più grave di quanto dapprima creduto. perchè alla distanza di 4 mesi, il 3 marzo 1934, esisteva ancora una decisa anemia (Gl. r. 3,24, Hb. 75, V. Gl. 1,12. Granulofilociti 7 ‰. Il che ci conferma una volta di più la gravità del carattere dell'intossicazione verificatosi nel podere Romanella.

Un altro caso anche significativo in questo senso è quello di Naz. Virginia (caso n. 15), di anni 22, la quale dal podere Ciambellona si recò in pieno benessere alla Romanella, nell'ultima decade di ottobre. Dopo 5 giorni di permanenza, pure essendosi come gli altri largamente alimentata con farinacei, in occasione del nostro sopraluogo del 2 novembre dichiarava di non avere disturbi. Il colorito era normale, esisteva però netto orletto gengivale. Negli strisci anche qui segni di notevole reazione midollare (mielociti, normoblasti), policromasia marcata (++), emazie punteggiate +, formula leucocitaria indifferente.

Non abbiamo creduto necessario procedere a determinazioni quantitative del piombo nei vari campioni di pane e di farine che abbiamo potuto prelevare nelle abitazioni degli intossicati in quanto è da presumere che la distribuzione del tossico non sia omogenea anche nella farina proveniente dalla stessa molitura, qualunque sia la causa dell'inquinamento. Ed una conferma di questa presunzione la troviamo nello studio del materiale casistico.

L'intossicazione ha assunto un'intensità notevolmente diversa nei vari componenti della stessa famiglia che pure avevano simili abitudini dietetiche. Evidentemente questo fatto deve essere in rapporto non soltanto con la quantità di pane e farine ingerite variabile da caso a caso, ma ancora con una non

uniforme distribuzione del tossico ed anche con la recettività individuale e forse con la eventuale assuefazione. Questi due ultimi fattori hanno, secondo Biondi, una notevole importanza nel saturnismo cronico, essendo dimostrate notevoli variazioni da individuo a individuo rispetto alla capacità di saturnizzarsi, pure rimanendo costante l'esposizione al tossico. Dati della patologia umana che van d'accordo con esperienze in animali (Raimondi, Ruffini e Annino, Biondi).

È già noto che non solo fattori costituzionali, ma anche disposizionali (alcoolismo, malattie pregresse, in specie lue, tubercolosi) possono aggravare l'intossicazione, come ricorda Lewin nella sua bella monografia.

Dato però il particolare meccanismo dell'intossicazione dei nostri casi crediamo che il fattore più importante per giustificare la diversa gravità della sintomatologia da caso a caso sia costituito dalla diversa quantità di tossico ingerito.

* * *

Riassumiamo ora i dati principali dei protocolli della casistica osservata sia in Clinica che sul luogo durante i nostri sopraluoghi (1).

Bug. Marsilio (caso n. 16), di anni 50, contadino, ab. a Poggio Marsili (Cinigiano).

La sintomatologia risale ai primi di ottobre con dolori ipogastrici e irradiazioni all'epigastrio. Alvo dapprima normale. Al 18 ottobre i dolori si fanno acutissimi e durano tali per 5 giorni accompagnati da *stipsi ostinata* e da *vomito*.

Compare *sapore amaro* in bocca; parallelamente astenia: verso la fine del mese persistono i dolori addominali coi medesimi caratteri. Intanto impallidimento progressivo con sfumatura itterica.

Ricovera in Clinica il 7 novembre 1933.

I dati positivi dell'E. O., sono costituiti da distinto subittero allo sclere o alla cute. Lingua legg. patinosa. *Orletto gengivale* grigio blaustro, sottile ai molari e premolari inferiori specie di sinistra. Segni di modesto enfisema delle basi polmonari. Lievi impurità del tono sistolico alla punta. La ispezione dell'addome rileva nel quadrante inf. destro una tumefazione riferibile per i suoi caratteri al colon ascendente che dà gorgoglio alla palpazione, la quale suscita lieve dolore. L'addome è trattabile: solo lievemente dolente nella regione epigastrica.

Ottusità epatica in alto in limiti: Il margine inferiore deborda appena dall'arco non duro. *Milza* in limiti.

Motiltà segmentaria, sensibilità, riflessi normali.

Polso: 68.

Pressione arteriosa: sist. 122, diast. 80.

Orine: P. S. 1025, Traccie evidenti di albumina, urobilinuria, leucociti abbastanza numerosi nel sedimento.

La *funzionalità renale* saggiata con la prova della concentrazione rileva discreta ipostenuria (D. da 1016 a 1023 col pasto asciutto). Nello spazio di 5 ore l'a. elimina cc. 160 di urina.

L'esame del *fondo dell'occhio* non rileva dati patologici.

Sangue: Hb. 63 (gr. 8,4); Gl. R. 3,9; Gl. B. 6100; V. gl. 0,8; Granulofilociti 21 ‰; N. 49, E. O., B. O., M. 20, L. 31. Anisocitosi ++, Poichilocitosi +, Policromasia +, Anisocromia +, Emazie con granulazioni basofile + (presenti specialmente nelle forme policromasiche). *V. S.* 21-128.

Il carattere dell'intossicazione è stato piuttosto lieve.

L'Octinum somministrato in compresse e poi in goccie ha ripetutamente diminuito la sintomatologia dolorosa.

---

(1) Siamo grati al solerte sanitario del luogo, dott. G. Motti, che ci ha in vario modo facilitato lo studio della casistica.

Dopo due giorni di ricovero in seguito a clistere associato a Octinum defecazione che migliora la situazione. In seguito defecazione spontanea.
Viene dimesso il 19 novembre.

Il caso del figlio *Bug. Romualdo* (caso n. 2), vedi a pag. 3), è stato precedentemente illustrato.

Dom. Emma (caso n. 17), moglie del predetto, di anni 48, abitante a Poggio Marsili.
Inizio della sintomatologia nel luglio 1933 con dolenzie addominali specialmente ai quadranti destri associate a sensazioni di ripienezza dopo i pasti. Questa sintomatologia è durata tutta l'estate, attenuandosi nell'autunno durante un soggiorno fuori del paese. Nel settembre tornata in famiglia per assistere il figlio colto dai sintomi dell'avvelenamento, incominciò a notare pallore e deperimento. Successivamente i dolori si sono fatti più intensi con comparsa di *orletto gengivale, sapore amaro in bocca*. Talora *conati di vomito*. Scarsità di urine.
Verso il 20 notò dolore di gola a carattere costrittivo durato qualche giorno.
Ricovera il 6 novembre 1933.
I dati positivi dell'esame obbiettivo sono costituiti da *notevole pallore* a sfumatura grigio-dorata, *subittero* appena accennato, marcato *orletto gengivale* agli incisivi inferiori meno ai superiori. Toni cardiaci un po' cupi.
Fegato moderatamente ingrandito debordante un paio di dita, non duro, *Milza* leggermente ingrandita. Negativo l'esame dei *riflessi* e delle *sensibilità*.
Polso: 76.
Pressione: sist. 107, diast. 75.
Nelle *urine*: (cc. 100-1500 p. d., P. s. 1010, traccie minime di albumina e di urobilina. Nel sedimento frammenti di cilindri granulosi (scarsi). Alla prova della sete la densità sale da 1009 a 1021, diluisce fino a 1003.
Sangue: Hb. 82 (Gr. 11,6), G. R. 4,09. Granulofilociti 20.000 per mmc. (5 ‰). V. Gl. 1,02; Gl. B. 6000, con 43 neutrofili, 54 linfociti, 3 eosinofili. A carico della serie rossa anisocromia ++, anisocitosi + e policromasia +.
Emazie con punteggiatura basofila scarsissime.
V. S. 6-86.
L'esame *oftalmico* fa rilevare una parziale inversione del campo visivo per i colori. Scotoma centrale per il rosso.
Durante la degenza i dolori si sono andati gradualmente attenuando; l'alvo si è fatto normale e l'a. è stata dimessa notevolmente migliorata il 19 novembre 1933, pur persistendo nelle urine sempre di densità bassa una nubecola di albumina; scomparsi i cilindri.

I tre casi finora illustrati sono i componenti di una famiglia residente a Poggio Marsili. Gli abitanti si servono del molino di Cinigiano per la macinatura del grano.

La quarta componente della famiglia, moglie di Romualdo Bug., ha pure sofferto di dolori addominali pare in forma assai lieve.

Nelle nostre indagini praticate nel luogo abbiamo assodato se gli altri nuclei familiari abitanti nella borgata fossero pure colpiti dall'intossicazione. Dei cinque componenti della famiglia Fan. la cui abitazione è adiacente alla Bug. e che ha macinato il grano agli ultimi di settembre, due: Antonietta (caso 18) di anni 22, e Angiolino (caso 19) di anni 30, presentano segni evidenti, con orletti gengivali, pallore, alterazioni ematologiche (linfo- e monocitosi, presenza di eritroblasti basofili, policromatofilia +, emazie punteggiate +), mentre i rimanenti componenti Fiore, Settimio e Cesira sono praticamente sani.

Trovandoci nel luogo in un periodo in cui la identificazione del molino incriminato non era ancora sicura, abbiamo proceduto alla visita di nuclei familiari abitanti nella zona, ma facenti capo per la molitura al Molino di

Montecucco. Così nel podere l'Anteata, distante poche centinaia di metri da Poggio Marsili, la famiglia Ton. è stata trovata perfettamente sana e con una completa normalità del quadro ematologico.

Non mancano però alcuni casi di famiglie indenni pur avendo consumato la farina proveniente dal molino di Cinigiano. Tale la famiglia Mar. del podere Ciambellona.

Un altro podere della regione nel quale l'avvelenamento si manifestò in piuttosto intensa è quello di Poggio a Cerri del quale abbiamo ricoverato in Clinica tre membri.

Il vecchio *Ton. Antimo* (caso N. 6), di anni 68, presenta dai primi di settembre, disappetenza, astenia e stipsi. L'ultima macinatura del grano risale ai primi di agosto 1933. Il giorno 8 compare dolore alla regione mesogastrica, sapore cattivo in bocca, qualche volta vomito alimentare, dolore di gola più accentuato a destra. Colorito bruno pallido con leggera componente subitterica, ittero alle sclere, orletto gengivale appena accennato agl'incisivi. Primo tono oscuro. Addome piuttosto tumido per meteorismo, dolente e poco trattabile nei quadranti superiori. Fegato leggermente ingrandito. Milza nei limiti. Negativo l'esame del sistema nervoso e dei riflessi. *Polso*: 60.

Pressione arteriosa: sist. 120, diast. 65.

Nelle *urine* (cc. 500-700 al giorno), densità spontanea 1018. Minime traccie di albumina e di urobilina. Sedimento negativo.

Sangue: Hb. 55 (8 gr. %); gl. r. mil. 2,69; v. gl. 1,04; granulofilociti 52 ‰ (139.000 per mmc.); gl. b. 5.920; neutrofili 51, eosinofili 2, basofili 2, linfociti pic. e m. 40, linfociti grandi 2, monociti 3 e cell. end. 2.

Esistono un certo numero di eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile. Numerose emazie punteggiate.

Bilirubinemia: R. D. pronta e ritardata negative. R. I. mmgr. 0,6. L'ittero ematico è andato in seguito diminuendo tanto che all'uscita esso era normale (mmg. 0,5).

V. S.: 14-91.

L'esame della *funzionalità gastrica* rileva reflusso di bile e presenza di muco a digiuno. Non HCl libero. Dopo colazione Ewald curva assai fiacca. Massimo di acido cloridrico libero 8 dopo 60', acidità totale massima 30 dopo 75'.

L'*esame dell'occhio* non rileva disturbi imputabili all'intossicazione.

L'a. viene dimesso notevolmente migliorato dopo 15 giorni di degenza.

Gli altri membri della stessa famiglia rispettivamente il figlio Ton. Orlando (caso n. 4 v. a pag. 5) e nipote Ton. Emilio (caso n. 3, v. a pag. 5) sono stati precedentemente illustrati.

Famiglia Mar., composta di tre persone, residente nel paese di Cinigiano. L'ultima molitura risale al 3 settembre.

I p. vengono esaminati in un sopraluogo compiuto il 28 ottobre.

Il padre *Mar. Giovanni* (caso n. 21) presenta dalla metà di settembre astenia, impallidimento, dolori epigastrici e mesogastrici, stipsi, vomito, sapore cattivo in bocca. Non milza nè fegato. Ittero discreto. Orletto abbastanza marcato.

Nel *sangue* anisocitosi ++, poichilocitosi +, policromania +, emazie con punteggiature basofile ++. Formula leucocitaria 75 n., 1 eos., 18 linf., 5 monoc., 1 cellula Türk.

In un successivo sopraluogo (12 novembre) abbiamo ancora visitato l'a. trovando segni più espliciti: aumento del pallore e dell'ittero, orletto più evidente, persistenza dei dolori colici paraombellicali, della stipsi e del vomito. Fegato un po' ingrandito, non milza. La formula leucocitaria tende ora a una neutrofilia (84 %); persiste moderata policromasia e modesta anisocromia, mentre sono assai diminuite le emazie punteggiate

La moglie del predetto, *Francesca* (caso n. 22), dichiara nel primo sopraluogo di non aver disturbi, però rivista successivamente il 12 novembre riesce possibile di precisare che dal settembre ha anch'essa dolori colici, talora conati di vomito, sapore amaro, stipsi, facilità alle vertigini. La troviamo impallidita, subitterica, con lieve orletto gengivale.

La figlia *Azelia* (caso n. 23), di anni 25, vista nello stesso sopraluogo, lamenta dalla metà di ottobre senso di dolore urente epigastrico e stipsi. Pallore, astenia, ittero esplicito. In seguito la donna ha notato aumento dei dolori. Mestruazioni regolari. Fegato appena ingrandito. Milza debordante due dita. In un primo striscio praticato il 28 ottobre: monocitosi (n. 60, e. 2, l. 26, m. 12). A carico dei *rossi*: anisocitosi +++, policromasie +, macrociti policromasici +, poichilocitosi +, emazie con punteggiature basofile +++. Ogni 100 bianchi due eritroblasti con punteggiature basofile.

Anche l'ultimo componente della famiglia, *Alcide* (caso n. 24), di anni 28, accusa dalla stessa epoca dolori colici, mal di gola, astenia, disordini dell'alvo: è portatore di lieve subittero ed orletto gengivale al canino destro e all'incisivo vicino.

Nel *sangue* notevole linfocitosi (35 linfociti, 2 monociti, 63 neutrofili).

La figlia *Azelia* è andata nel frattempo peggiorando per l'intensificazione dei dolori, l'aggravamento del pallore e dell'astenia. E perciò viene ricoverata il 14 novembre.

L'ittero è assai intenso. Orletto gengivale ben marcato a tutti i denti dell'arcata inferiore. Nulla all'apparato respiratorio. Leggero soffio anemico al cuore. Milza nettamente ingrandita. Fegato: deborda due dita, non dolente. Nulla a carico del *sistema nervoso*. *Diuresi* scarsa (700-800 cc.). D. spontanea 1019. Nubecola d'albumina, urobilinuria ++. Non cilindri. *Ipostenuria*: (D. massima con la prova di Volhard: 1020).

Polso: 80.

Pressione art.: sist. 82, diast. 50.

L'esame *oftalmico* rileva lieve restringimento del campo visivo per i colori.

Nel *sangue* notevole anemia (gl. r. 3.110.000, Hb. 51, v. gl. 0,80, granulofilociti 185.000, gl. b. 6930). Linfocitosi relativa (n. 56, e 1, b. 3, l. 35, m. 5). Anisocitosi ++, polichilocitosi +, emazie con granulazioni ++, policromasia +.

V. S.: 19-107.

Bilirubinemia: R. D. pronta, negativa. R. D. ritardata (rosa): mmgr. 1,3. R. I. pronta (viola) mmgr. 1,5.

L'esame della *funzionalità gastrica* rileva una curva cloridrica irregolare con diminuzione dell'acidità dopo 30' e acidità massima dopo 1 h.

Durante la degenza la sintomatologia è andata talora accentuandosi con vomito, e dolori. La pressione arteriosa si è modificata di poco. Alla dimissione sist.: 102, diast. 50.

Pressione venosa: 8 cc. d'acqua.

Anche il peso è rimasto stazionario.

L'ammalata viene dimessa il 9 dicembre, ancora astenica e con addome leggermente dolente. E stata a lungo curata con Hemoblastina per os.

Famiglia *Mag.*, abitante pure nel concentrico di Cinigiano: membri esaminati due.

Mag. Amedeo (caso n. 25), di anni 50. Dai primi di settembre dolori addominali, non stipsi. La sintomatologia è già in regressione. Nel sangue (sopraluogo del 28 ottobre): monocitosi (n. 51, e. 9, l. 27, m. 14, cell. end. 2), anisocitosi +, emazie con granulazioni basofile minime; ogni 100 bianchi 1 eritroblasto ortocromatico.

Figlio *Santi* (caso n. 26), di anni 19. Da metà settembre dolori addominali intensi, stipsi marcata, pallore, vomito, sapore amaro. È pallido, subitterico, orletto evidente ai due incisivi inferiori e ai 2 premolari sup. di destra. Milza appena palpabile. Nel sangue: monocitosi (n. 54, e. 1, l. 27, m. 8), anisocitosi +, poichilocitosi +, anisocromia +, policromasia +, emazie punteggiate +. Le granulazioni basofile sono particolarmente presenti nei microciti. Non eritroblasti.

La famiglia *Luc.*, residente nell'abitato, ci ha permesso durante il sopraluogo del 28 ottobre l'osservazione di parecchi casi importanti.

Il *padre* (caso n. 27), non ha sintomi netti di intossicazione e solo lamenta una leggera astenia e senso di ripienezza dopo i pasti.

La madre *Luc. Letizia* (caso n. 28), è stata la prima ad accusare ai primi di settembre forti dolori addominali, vomito ripetuto, astenia grave, intenso pallore, ittero. È presente orletto gengivale.

Nel sangue reazione eritroblastica discreta. Numerose granulazioni basofile specie nelle emazie policromasiche e nelle poichilocitiche. Poichilocitosi +, anisocitosi ++. A carico dei *bianchi* marcata monocitosi (n. 56, metamielociti n. 2, cos. 2, l. gr. 2, p. e. l. 26, m. 13).

Luc. Fanny (caso n. 29), di anni 32, figlia. A metà del settembre, dolori addominali, vomito, stipsi, pallore, ittero ed orletto gengivale marcato. Non milza, fegato appena sensibile. Nello striscio intensa reazione eritroblastica: (numerose emazie policromatofile, alcune con granulazioni basofile). Emazie con granulazioni basofile +++, in parte con degenerazione vacuolare, quasi tutte policromasiche. Poichilocitosi +, anisocitosi ++.

A carico dei *bianchi* monocitosi marcata (14), linfocitosi gr. 2, picc. 9, e. 1, neutrofili 74.

Il figlio *Mario* (caso n. 30), di anni 11, dai primi di settembre ha dolori, vomito, stipsi con successiva attenuazione della sintomatologia. Tuttavia nel sopraluogo del 28 ottobre è pallido, astenico e subitterico. Nello striscio eritroblasti abbastanza numerosi, anisocitosi +, policromasia +. Non poichilocitosi. Emazie con granulazioni basofile piuttosto abbondanti (++). A carico dei *bianchi*: monocitosi (10 %), linfociti gr. 4, piccoli e medi 20, b. 1, n. 65.

Nel fratello *Bruno* (caso n. 31), di anni 8, la sintomatologia è comparsa più tardi (28 settembre), ma assai più intensa sopratutto per i dolori e il vomito. È anche fortemente stitico e astenico. È assai pallido, nettamente itterico. Orletto assai evidente. Fegato e milza modicamente ingranditi. Nello striscio aniso-macro-citosi discreta. I megalociti sono in gran parte policromasici. Poichilocitosi scarsa, emazie con granulazioni basofile ++. Nella formula notevole eosinofilia (n. 56, e. 14, l. 20, m. 10).

La sorellina *Lisela* (caso n. 32), di anni 5, pur non avendo mai accusato sintomatologia subiettiva di sorta, nè essendo pallida nè itterica, presenta tuttavia orletto evidente ed ha nel sangue segni netti d'intossicazione: punteggiature basofile abbondanti, particolarmente nelle forme rosse nucleate presenti in numero assai elevato: si contano ogni 100 leucociti, 11 eritroblasti, con nucleo in picnosi, con protoplasma policromasico e contenente granulazioni basofile, 2 eritroblasti ortocromatici, anisocitosi moderata, poichilocitosi e policromasia scarsa.

Famiglia Sp., abitante al podere Casetta, situato nella carrareccia fra Romanella e Cinigiano.

Delle sette persone che la compongono sono sicuramente ammalate tre. La macinazione del grano risale al 20 agosto, ma è soltanto che verso la metà di ottobre che inizia la sintomatologia.

Nello *Sp. Riccardo* (caso n. 33), da quella data dolori addominali e astenia. È pallido e notevolmente astenico, evidentissimo orletto gengivale. Nel *sangue* linfocitosi (30 %), non monocitosi (2 %). Eritroblasti ortocromatici con punteggiature basofile abbastanza abbondanti. Policromasia scarsa, anisocromia moderata con microciti ipercromici. Scarse emazie punteggiate.

Pure ammalati sono i figli *Vincenzo* (caso n. 34), che ha avuto una sintomatologia piuttosto intensa ed *Anna* (caso n. 35), di anni 12. In questa, che non ha notato sintomi subbiettivi di sorta e nella quale l'esame somatico era tanto negativo da farcela ritenere indenne (non orletto, non subittero), furono tuttavia trovati segni di intossicazione all'esame degli strisci: una certa policromasia, discreta anisocitosi anche qui con microciti ipercromici, emazie punteggiate assai numerose, caratterizzate in questo caso da granulazioni assai grossolane ed evidenti. Linfocitosi marcata (48 %), monocitosi discreta (8 %).

La *famiglia Bian.*, residente al podere Terrato (Porrona), ha macinato il grano ai primi di agosto e poi il 22 di settembre.

Il capoccia *Ottavio* (caso n. 36), di anni 70, presenta dal 15 ottobre lievi dolori addominali, astenia, pallore.

Nel sopraluogo del 2 novembre riscontriamo discreto pallore, ittero, orletto gengivale incerto.

La *moglie* sembrava perfettamente indenne nel detto sopraluogo.

Invece il figlio *Policarpo* (caso n. 37), ha avuto nell'ultima decade di ottobre dolori addominali intensi, senso di costrizioni alle fauci, astenia, e dispepsia. È pallido e sopratutto distintamente itterico con evidente orletto gengivale.

Nel sangue linfocitosi (42 %), piccoli e medi, 2 grandi, 2 eos., 4 monociti, 50 neutrofili. A carico dei *rossi* discreta anisocitosi con tendenza a una generale ipocromia. Numerose punteggiature basofile (++) negli eritrociti. Poichilocitosi e policromasia assai scarsi.

La moglie del predetto *Mart. Cesira* (caso n. 38), di anni 18, presenta da metà di ottobre dolori addominali, bocca impastata, senso di costrizione alle fauci, vomito ripetuto, stipsi.

E fortemente pallida, presenta leggero subittero, alito fetido.

Anche l'ultimo componente della famiglia, *Valentino* (caso n. 39), presenta la stessa sintomatologia da circa metà di ottobre. Non ha però stipsi.

In alcuni casi, nonostante le più accurate indagini anamnestiche, la data di inizio della sintomatologia vien fatta risalire dai malati ad un periodo di qualche mese anteriore a quello della maggioranza.

La famiglia *Mar.*, abitante nel paese e composta di tre persone, ha macinato il grano ai primi di settembre.

Il padre *Quintilio* (caso n. 40), di anni 36, accusa dal 26 ottobre astenia, lievi dolori addominali, non mal di gola, non stipsi. Orletto gengivale assai evidente, pallore, marcato subittero. Lieve epatomegalia, non splenomegalia. Nel sangue lieve policromasia, moderata anisocromia ed anisocitosi. Punteggiature basofile scarsissime. Formula pressochè normale (n. 79, l. 19, m. 2).

La moglie del predetto, *Beatrice* (caso n. 41), di anni 39, presenta un dato per noi importante, per il fatto che consuma i pasti non nel proprio domicilio, ma presso il Podestà del luogo, nella quale casa si consumavano farine provenienti da altro molino. La donna da noi esaminata non presenta segni di malattia; anche nel sangue reperto perfettamente normale.

La vecchia *Al. Annunziata* (caso n. 42), madre della predetta, che consuma i pasti in casa, è nettamente itterica, mentre il quadro ematologico non presenta altro che leggera neutrofilia.

Sempre nell'abitato di Cinigiano la *famiglia Bov.*, costituita dalla madre *Maria* (caso n. 43), di anni 76 e dalla figlia *Antonietta* (caso n. 44), di anni 54, ha macinato il grano ai primi di settembre.

La vecchia pur non accusando disturbi soggettivi, è nettamente subitterica e presenta orletto gengivale. Nel sangue, moderata anisocitosi; scarsa poichilocitosi, distinta policromasia, emazie con granulazioni basofile scarse (+), quasi tutte policromasiche. Formula leucocitaria: n. 83, eos. 3, linf. 11, m. 3.

Nella figlia *Antonietta* la sintomatologia è più marcata, tanto che troviamo la donna a letto. Dai primi di settembre dolori addominali, aumento della stipsi già preesistente. Successivamente i dolori si sono localizzati con particolare intensità all'epi-, e al mesogastrio, subendo delle riduzioni in coincidenza con limitazioni dietetiche e in particolare con l'esclusione del pane. È assai pallida, fortemente subitterica, orletto evidente, milza e fegato un po' ingranditi. Nel sangue esistono documenti importanti dell'intossicazione: anisocromia, policromasia, anisocitosi scarse. Emazie con granulazioni bas. piuttosto scarse; presenza di qualche eritroblasto ortocromatico e di corpi di Cabot. Discreta linfocitosi (34 %), non monocitosi. Qualche piastrina gigante.

La *famiglia Veg.*, abitante al podere Pievina (Cinigiano), era composta dei genitori e di sei bimbi.

Il padre *Veg. Angelo* (caso n. 45), di anni 42, bracciante, vecchio malarico ed alcoolista, fa risalire i primi disturbi al 20 settembre sotto forma di dolori colici alla regione paraombelicale a carattere continuo. Parallelamente stipsi intensa (15 giorni) e rapida astenia.

In quel periodo si ammalarono rapidamente nella famiglia altri membri di cui con particolare intensità la *moglie* e una *bimba*. Quest'ultima manifestò rapidamente cefalea intensissima, perdita della coscienza, rigidità nucale, sintomi di paresi dei muscoli oculari, delirio e venne rapidamente a morte il 6 ottobre con segni che crediamo potere riferire a una meningoencefalopatia saturnina. La madre si ammalò con una forma gravissima di intossicazione, con segni che in base alla relazione del medico del luogo possono essere riferiti a forma convulsivo-eclamptica di saturnismo acuto: depressione psichica grave, crampi muscolari, cefalea, stato di eccitamento del sensorio, vomito, comparsa di colorazione scura nella mucosa della cavità orale e sulle gengive ed infine accessi convulsivi a tipo eclamptico che fecero pensare a epilessia vera. Perdurando questa sintomatologia l'a. venne a morte l'11 ottobre 1933.

È un vero peccato che non sia stato possibile un rilievo post-portem, anche in vista degli interessanti reperti descritti da Staembler in un avvelenato da piombo morto in coma dopo un accesso epilettico, nel quale furono trovate alterazioni delle cellule gangliari in corrispondenza della oliva e notevole riduzione delle cellule di Purkinje associate ad alterazioni diffuse della glia.

I due cadaveri vennero, parecchio tempo dopo per ordine dell'Autorità Giudiziaria, esumati e sottoposti a necroscopia medico-legale.

In questo periodo (20 settembre-10 ottobre) le condizioni del padre si mantennero pressochè stazionarie. Nella seconda decade di ottobre l'uomo migliorò un poco, tanto da poter riprendere parzialmente il lavoro dei campi. In questo periodo il bimbo *Gino* si ammala rapidamente ed il padre accompagna il ragazzo in Ospedale il 12 ottobre, ed allora abbiamo occasione di visitare anche il padre. L'individuo è fortemente pallido, deperito ed itterico, netto orletto gengivale, fegato e milza ingranditi. Nel sangue: anemia intensa (gl. r. 2,41, Hb. 49, v. gl. 1,01, granuloficiti 29 % (70.000 per mmc.), 1 eritroblasto ortocromatico con punteggiature basofile ogni 100 leucociti. Modesta anisocitosi e policromasia. Numerose emazie con punteggiature basofile (+++); gl. b. 5.650 (n. 60, e. 4, b. 1, l. picc. e medi 21, l. gr. 1, m. 13). Nonostante i nostri consigli dietetici ed una prescrizione di cura arseno-ferrica il paziente si è successivamente trascurato continuando certamente a ingerire il tossico con gli alimenti e viene dal medico del luogo inviato in Clinica il 4 novembre 1933.

È sempre assai pallido, ittero, con orletto gengivale ben visibile, sopratutto ai denti inferiori. Persiste sapore amaro in bocca.

Cuore in limiti, leggero rinforzo del I tono alla punta. II tono aortico vibrato. Nulla all'apparato respiratorio. Addome assai dolente alla palpazione, con difesa epigastrica; si rileva leggero meteorismo. Il fegato deborda di due dita, duro: margine sup. alla VI; milza ingrandita, deborda di un dito.

Riflessi conservati, non alterazioni della sensibilità e motilità segmentaria.

La intensissima sintomatologia dolorosa in preda alla quale il p. è stato ricoverato non è stata affatto influenzata da un'endovenosa di Selvadin subito praticata.

Dopo due ore si inietta in vena una fiala di Octinum che attenua rapidamente la sintomatologia. Un clistere subito praticato in questo periodo permette una defecazione che non si verifica da sei giorni. Nella notte i dolori si riaccendono intensi e sono scarsamente calmati da una fiala di Spalmagina.

Nelle urine piuttosto scure, D. 1020, nubecole di albumina, traccie di urobilina, nel sedimento non cilindri.

Pressione art.: durante gli accessi: sist. 140, diast. 90; durante i periodi di tregua: sist. 120, diast. 70.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, R. D. ritardata (1 h. e mezzo), mmgr. 2; R. I. pronta (viraggio viola): mmgr. 2,6.

V. S.: 11-109.

Nei due giorni successivi al ricovero l'alvo si è di nuovo mantenuto chiuso. Sulla sintomatologia dolorosa ha manifestato una certa influenza un'iniezione di Spalmagina, mentre l'Octinum per os, somministrato anche a dosi elevate non ha permesso di rilevare un effetto deciso.

In occasione di un nuovo accesso doloroso si iniettano una fiala di Prostigmina endovena ed acetilcolina endomuscolare. Si ha attenuazione dei dolori, ma non si ottiene defecazione. Successivamente l'Eupaverina per iniezione ha anch'essa influenzato sostanzialmente i dolori ed ha ancora permesso un'abbondantissima defecazione.

Da allora la sintomatologia soggettiva, è andata notevolmente migliorando e si è pure notato un certo impallidimento dell'orletto.

L'esame oftalmologico rileva campo visivo normale per il bianco e per i colori, non scotoma centrale per il rosso. Fondo normale.

L'esame gastrico rileva: non ristagno, leggera ipocloridria dopo Ewald (HCl libero 10, dopo 30', acidità totale 32 dopo 60').

La prova del carico salino rileva una funzione di concentrazione quasi conservata (da 1014 a 1026).

Dopo due settimane di degenza il malato viene dimesso aumentato di 5 Kg. di peso assai meno astenico, un po' migliorato nel colore. Tuttavia lo stato anemico persiste quasi invariato: gl. r. 2,63, Hb. 63, v. gl. 1,01, granulofilociti 26,7% (66.000 per mmc.). Persiste l'anisocitosi e la policromasia. Rarissime emazie punteggiate. Qualche forma piccola ipercromica, non forme immature. A carico della serie bianca identico reperto della volta precedente.

Il figlio *Guido* (caso n. 46), di anni 6, ricovera il giorno 12 ottobre.

La sintomatologia del bimbo è iniziata verso i primi di ottobre con dolenzia epigastrica, senza disturbare lo stato generale. Alvo libero, non vomito. Nel corso della seconda settimana il bimbo perse la normale vivacità, si fece pallido e comparve un tenue ittero. I dolori hanno carattere colico con esacerbazioni accessuali sempre in sede epigastrica.

Notevole pallore, subittero, lieve orletto agl'incisivi, lingua leggermente patinosa. Nulla al respiratorio e al circolatorio. Milza appena palpabile. Fegato all'arco non duro. Diuresi normale per quantità, D. 1010. Tenue urobilinuria, non albuminuria, qualche leucocito nel sedimento. Feci formate prive di sangue e di parassiti. R. di Wassermann e Meinicke K.-T. negative. Notevole anemia: gl. r. 3.11, Hb. 52 (7,4 %), v. gl. 0,87, granulofilociti 50.000 (15 ‰). Scarsa anisocitosi e poichilocitosi, moderata policromatofilia, un eritroblasto basofilo ogni 100 leucociti, scarse emazie con punteggiature basofile; gl. b. 6.380 (n. 72, eos. 2, l. 23, m. 3).

Bilirubinemia: R. D. negativa, D. ritardata: mmgr. 1; R. I. pronta: mmgr. 1,5.

V. S.: (2,5-52) normale.

Resistenza globulare: media 0,38, minima 0,44.

L'alvo si è mantenuto regolare, dolori modesti, lo stato generale ha subito accenno a riprendere con aumento del peso.

Lo stato anemico però è persistito stazionario. Dopo 8 giorni: gl. r. 2.92, Hb. 52, v. gl. 0,87, granulofilociti scarsissimi. La milza ed il fegato si sono in seguito leggermente ingranditi. La prova della sete ha dato anche qui un difetto di concentrazione (da 1010 a 1016).

Il bimbo è dimesso il 7 novembre 1933.

Il fratello *V. Gino* (caso n. 6) è stato illustrato precedentemente.

La sorellina *Veg. Gina* (caso n. 47), verrà illustrata a pag. 45 per alcune particolarità del decòrso dell'intossicazione.

S. Natalino (caso n. 48), di anni 10, abitante nel podere Caprareccia, ha avvertito nei primi del novembre dolori addominali e astenia. Lo vediamo nel sopraluogo del 12 novembre. Presenta deperimento abbastanza marcato. Subittero evidente, pallore notevole. Presenta orletto appena accentuato agli incisivi inferiori. Nel *sangue* spiccata anisocromia con microciti ipercromici. Scarsa policromasia. Emazie con punteggiature basofile in numero piuttosto scarso (++). A carico dei bianchi, linfocitosi notevole (n. 38, e. 2, linf. picc. e m. 48, gr. 3, monociti 8, cellule Turk 1, cellule end. 5).

Nel sopraluogo del giorno 12 abbiamo ancora potuto raggiungere un nucleo abitante a notevole distanza da Cinigiano: la fattoria Abbandonata, in Comune di Arcidosso, la quale aveva ricorso per la macinatura al molino di Cinigiano.

La casistica vista in questa fattoria è caratterizzata da una sintomatologia notevolmente più blanda pur avendo l'intossicazione colpito un notevole numero di persone.

La *famiglia Mar.*, costituita da 10 persone, ha macinato il giorno 14 ottobre e ha consumato la farina dopo qualche giorno. È precisamente verso il 20 di ottobre che il padre, *Mar. Francesco* (caso n. 49), di anni 51, il quale mangia abitualmente in fattoria (la cui farina proviene da altro molino) ma che ha consumato anche alcuni pasti in casa, comincia ad avvertire dolori addominali e stipsi; lievissima astenia, pallore appena accennato. Obbiettivamente non riscontriamo nulla di importante ad eccezione del pallore già ricordato, non ittero, non orletto.

A carico nella serie rossa si nota un'anisocitosi ancora in limiti fisiologici, non poichilocitosi, scarse emazie policromasiche. Emazie con punteggiature basofile scarsissime (+) (n. 54, e. 2, b. 1, l. pic. e medi 29, gr. 3, monociti 6, nuclei liberi 5, cell. endotelioidi 3).

Il *figlio Ivo* (caso n. 50), di anni 26, ha cominciato ha notare il 20 ottobre dolori epigastrici, astenia, cattivo sapore in bocca e stipsi. Si è parallelamente fatto pallido. Oltre al pallore notiamo un subittero evidente, orletto gengivale ai premolari e molari.

A carico della serie rossa segni assai tenui: non elementi policromasici, scarsa anisocitosi e anisocromia. Scarsissime (+) emazie con punteggiature basofile. Formula leucocitaria indifferente (m. 72, e. 2, l. 22, m. 4).

La *figlia Nella* (caso n. 51), di anni 4, ha perduto dal 24 ottobre la vivacità ed è impallidita senza ragione apparente. Ha avuto alcuni giorni di stipsi. Il 12 novembre è ancora pallida, non è evidente l'orletto. Convivente col precedente il fratello *Mar. Lino* (caso n. 52), di anni 25, ha avuto qualche giorno dopo una sintomatologia identica, solo non ha avuto stipsi. Lo troviamo un po' pallido, con leggero subittero e orletto appena accennato a un molare e a un premolare.

La moglie del predetto *Imola* (caso n. 53), di anni 18, ha iniziato la sintomatologia assieme ai familiari sopratutto col mal di gola. Ha avuto fin dai primi giorni diarrea, non vomito. La troviamo un po' pallida, appena itterica con orletto gengivale ben evidente a tutti i molari.

Nella famiglia di *Bern. Angelo,* composta di 6 persone ed abitante essa pure nel nucleo dell'Abbandonata, sono ammalate sicuramente tre persone. Esiste qui il dato non facile a spiegare di un notevole divario fra l'inizio del consumo della farina incriminata (settembre) e l'inizio della sintomatologia (fine di ottobre).

Il primo ad ammalarsi è il capoccia *Angelo* (caso 54) il quale nell'ultima decade di ottobre nota stipsi, sapore amaro in bocca, dolori addominali, non mal di gola, non dolori articolari. Pallore e astenia assai intensa. Il giorno 12 novembre lo troviamo assai prostrato, fortemente pallido, nettamente itterico, con orletto evidente a tutti i denti.

Nel sangue scarsa anisocromia con qualche microcita ipercromico, non policromasia, emazie con punteggiature basofile scarse (+). Anche qui linfocitosi (n. 48, e. 1, l. 46, m. 5).

La figlia *Ilva* (caso n. 55), di anni 12, ha notato disturbi solo dai primi di novembre, caratterizzati da mialgie, bocca amara, astenia, vomito. La troviamo pallida, francamente itterica con leggerissimo orletto a tutti i molari.

Nel sangue moderata aniso- e poichilocitosi, discreta anisocromia, scarsissimi elementi (+) con punteggiature basofile. A carico della serie bianca sono presenti alcune forme giovani (2 mielociti e 2 metamielociti neutrofili, 59 neutrofili maturi, 1 eosinofilo, 34 linfociti, 2 monociti).

La madre della precedente, *Francesca* (caso n. 56), di anni 33, alcuni giorni dopo il marito (4 novembre) è stata colta da modici dolori urenti all'epigastrio. Si è subito manifestata intensa diarrea durata alcuni giorni accompagnata da vomito che perdura

anche il giorno della visita il 2 novembre; leggero mal di gola e astenia. Parallelamente cefalea piuttosto forte.

Il caso presenta di importante una sintomatologia a carico dell'apparato oculare sotto forma di bruciore e lacrimazione ed un certo annebbiamento della vista. All'esame obbiettivo si nota leggera iperemia congiuntivale. Reflettività pupillare alla luce un po' torpida. Campo visivo non grossolanamente alterato. Esercitiamo tutte le possibili insistenze per ottenere il ricovero, allo scopo di precisare meglio le alterazioni delle funzioni oculari, ma non riusciamo nell'intento. All'esame generale la donna presenta moderato pallore, non ittero, orletto dubbio ad un solo dente. Organi ipocondriaci in limiti.

Nel sangue non esiste policromasia; non emazie con punteggiatura basofila. Leggera anisocitosi e anisocromia con qualche microcito ipercromico. A carico dei bianchi linfocitosi (n. 58, e. 2, l. 38, m. 2).

La famiglia *Mont.*, composta di 10 persone, abitanti alla Abbandonata, ha macinato il grano a Cinigiano verso il 20 di settembre. La farina è stata consumata circa 8 giorni dopo la macinazione.

Il *Mont. Angelo* (caso n. 57), di anni 43, ha avvertito l'inizio dei disturbi i primi di ottobre con forti dolori addominali e mialgie. In quei giorni pare anche, leggera febbre. In seguito sono comparsi anche bruciori di gola, stipsi, intensa astenia.

Il 12 novembre lo troviamo assai pallido, francamente itterico, con orletto assai evidente. Non debolezza degli estensori.

Nel *sangue* scarsissime emazie con punteggiature basofile, non policromasia, nè anisocitosi patologica. A carico dei bianchi: 75 n., 20 l., 5 m.

La moglie *Maria* (caso n. 58), di anni 37, ha avuto poco dopo il marito leggeri dolori addominali, mialgie e astenia. È un po' impallidita e presenta intenso orletto gengivale.

I figli non hanno presentato sintomatologia subiettiva di sorta ed alla nostra visita apparirono sani.

Nella stessa casa convive la famiglia di *Mont. Adolfo* fratello di Angelo. Il padre (caso n. 59), di anni 45, soffre di intensi dolori addominali dai primi di ottobre. Da allora diarrea importante, mal di gola, cefalea, sapore amaro, astenia.

Lo troviamo pallido francamente itterico, con orletto gengivale evidentissimo a tutti i denti, leggerà splenomegalia, fegato non ingrandito. Nel sangue l'unico dato patologico della serie rossa è costituito da scarsissime emazie con punteggiature basofile. A carico dei bianchi moderata linfocitosi (n. 63, e. 1, l. picc. e medi 31,5, m. 5, metamielociti nectr. 1,5).

La moglie *Angiolina* (caso n. 60), di anni 40, dal 20 di ottobre ha presentato ad intervalli dolenzie addominali qualche volta accompagnate da vomito. Intensa astenia. Alvo diarroico. Ad intervalli dolori di gola e cefalea.

Alla nostra visita la donna appare pallida, appena subitterica, con segni di gengivite diffusa ed orletto gengivale assai evidente specie ai molari.

La figlia *Asia* (caso n. 61), di anni 11, ha avuto verso la fine di ottobre, una sintomatologia più intensa caratterizzata da dolori addominali e diarrea. È alla nostra visita del 12 novembre piuttosto pallida e accusa astenia. Non ittero.

Cat. Ruggero (caso n. 62), di anni 31, residente all'Abbandonata verso il 4 novembre, ha cominciato a notare diarrea, accompagnata da astenia. Non dolori importanti nè mal di gola. Il 12 novembre lo troviamo decisamente pallido, lievemente itterico e con orletto gengivale assai evidente a tutti i denti. L'esame obbiettivo non rileva altri dati importanti.

Altri due fratelli *Giacomo* (caso n. 63), e *Antonio* (caso n. 64) hanno avuto nella stessa epoca dolori addominali e si sono fatti pallidi.

Un terzo fratello *Pasquale* (caso n. 65), di anni 29, ha cominciato dal 28 ottobre con una sintomatologia costituita da dolori addominali, diarrea, astenia, bocca amara, deperimento, pallore. L'anamnesi di questo caso si presenta un po' delicata per il fatto

che il p. riferisce di aver sofferto fin dalla fine del settembre di una intensa colica addominale che si accompagnò ad astenia per parecchi giorni. In seguito si sarebbe rimesso e sarebbe stato bene fino alla ultima decade dell'ottobre. Lo troviamo il 12 novembre decisamente itterico, assai pallido, con orletto evidente a tutti i denti eccetto i molari di sinistra. Non si trovano altri dati importanti, non debolezza degli estensori.

La moglie del Cat. Ruggero *T. Carola* (caso n. 66), di anni 32, malarica cronica, ha cominciato nell'ultima decade di ottobre ad accusare dolori mialgici diffusi, mal di gola, cattivo sapore in bocca e poi dolori ai quadranti alti dell'addome con stipsi accentuata senza vomito.

Le mestruazioni non hanno subito disordini. La troviamo fortemente pallida (+++) con ittero assai evidente (+++) alla cute e alle sclere. Orletto gengivale assai intenso a tutti i denti. Fegato debordante due dita e un po' dolente. Milza anch'essa ingrandita dura.

Nella famiglia T. sempre della fattoria dell'Abbandonata, di sei persone ebbe disturbi solo Ton. Antonio (caso n. 57) di anni 25, il quale a cominciare dal 6 novembre ha avuto dolori addominali moderati, stipsi, astenia, lieve deperimento. Al nostro esame appare appena subitterico, con orletto scarsamente evidente a tutti i denti.

La famiglia *Lip.*, residente al podere Chianino (Colle Massari), ha macinato il grano a Cinigiano il 10 ottobre ed ha consumato subito la farina.

Lip. Luigi (caso n. 68), di anni 68, fa risalire i primi disturbi all'ultima decade di ottobre pur asserendo di avere in passato saltuariamente sofferto, specie durante l'estate, di dolori addominali talora associantisi a vomito. Verso il 20 ottobre si iniziò una sintomatalogia dolorosa a tipo gravativo alle regioni lombari a cui si associò diarrea e successivamente sapore amaro in bocca con scialorrea. Ai primi di novembre sono comparsi dolori addominali di notevole intensità particolarmente alla regione epigastrica con vomito biliare. In questo periodo stipsi, inappetenza, si è pronunziato il pallore con una netta componente itterica. Ricovera assieme al figlio il 14 novembre.

A carico dei pochi denti superstiti discreto orletto gengivale. Segni di lieve enfisema polmonare. Il primo tono oscuro, seguito da leggera impurità.

Fegato ingrandito: deborda due dita, margine smusso: milza in limiti. Leggero indebolimento della sensibilità vibratoria. Non debolezza degli estensori.

Nell'*urine*: D. 1014, tenue urobilinuria.

Alla prova della *sete* la D. sale a 1022, alla prova del carico idrico scende a 1009.

Nel *sangue* note evidenti di anemia: Hb. 57, Gl. R. 3.150.000, V. Gl. 0,91, granulocitosi 47,6 % (150.000 per. mmc.). Emazie con granulazioni basofile scarse. Non policromasia, non anisocromia. Non poichilocitosi. A carico della serie bianca lieve macrocitosi relativa: Gl. B. 8300 (n. 65, e. 2, 1.25, m. 8).

Pressione arteriosa: sist. 122, diast. 58.

V. S.: 10,7 — 109.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa. D. ritardata mmgr. 1,15. R. I. pronta mmgr. 1,5.

Nulla di notevole a carico dell'esame oculare.

All'esame dello stomaco ipochilia notevole a digiuno e dopo Ewald con curva fiacca e ritardata. (Valore massimo dopo 60' di HCl = 10, AT = 27).

Durante i primi 10 giorni di ricovero il p. ha avuto dolori addominali associati a stipsi. La sintomatologia è stata benevolmente influenzata da una cura protratta di acetilcolina (Roche). L'astenia, il pallore e l'ittero si sono scarsamente modificati. Tuttavia il p. ha potuto essere dimesso il 2 dicembre in condizioni migliorate con ittero cutaneo scomparso, appena evidente alle sclere. Orletto diminuito. Persiste l'impurità sistolica osservata all'ingresso. Alvo libero, non dolori addominali.

Pressione art.: sist. 130, diast. 60.

Il figlio *Lip. Gino* (caso n. 69), di anni 42, ex malarico, ha cominciato nella seconda decade di ottobre, a notare la comparsa di dolori addominali particolarmente intensi all'epigastrio, che sono andati aumentando verso il 20 dello stesso mese. Parallelamente stipsi, astenia, sapore amaro in bocca. Pare poliuria con iperpigmentazione delle feci. In

seguito ha notato orletto gengivale. Nella prima decade di novembre i dolori hanno raggiunto un intensità tale che hanno costretto il malato a ricorrere alla Clinica ove ricovera il 14. L'a. è un brachitipo, acceso in volto, con netto subittero alle sclere. Orletto gengivale evidente agli incisivi inferiori. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio e del circolatorio. Fegato appena debordante e un po' dolente. Milza in limiti.

In questo p. abbiamo fatto un tentativo con iniezioni endovenose di tiosolfato di sodio che abbiamo ripetutamente praticato durante la sintomatologia dolorosa. L'effetto che è stato possibile osservare è piuttosto scarso.

Nell'*urina*: D. 1021. Traccie minime di urobilina, non albumina. Con la prova della sete l'a. concentra da 1020 a 1028, con la prova del carico idrico diluisce da 1020 a 1012.

V. S.: appare aumentata, 11,5 — 91.

Nel *sangue* moderato grado di anemia (Hb. 65, G. R. 3,69) con segni scarsi della intossicazione. Emazie con granulazioni basofile poco numerose. Non policromasia. Moderata aniso- e poichilocitosi.

Nulla di notevole a carico della serie bianca.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, ritardata mmgr. 2,2, R. I.: 2,5.

Negativo l'esame oftalmologico.

La *funzionalità gastrica* saggiata nel pasto di Ewald fa rilevare cifre normali, sia di HCl libero, che di acidità totale.

Il p. è dimesso il primo dicembre con alvo libero, assenza di dolori, però ancora subitterico e con orletto gengivale quasi immodificato.

La moglie *Cag. Clorinda* (caso n. 70), di anni 38, ha avvertito i primi disturbi il 28 ottobre con senso di ripienezza epigastrica a cui si associavano dolori di gola e disfonia durata tre giorni. Fin dal principio ha avuto alvo diarroico con tre o quattro scariche al giorno; poliuria con urine cariche. I disturbi si sono accentuati nella prima decade di novembre con persistenza della diarrea e comparsa di sapore amaro in bocca. Abbiamo occasione di visitarla il 15 novembre allorchè accompagna il marito e il suocero in Clinica. La donna non è pallida ma itterica (+−) con orletto gengivale a tutti i denti. Suffusioni ipercromiche sulla mucosa del labbro inferiore. Alito fetido. Accusa dolori addominali che sono abitualmente moderati ma che subiscono esacerbazioni nell'imminenza della defecazione.

Fegato deborda due dita, non dolente, piuttosto duro.

Milza in limiti.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, ritardata (1 h) comparsa di un pallidissimo color rosa che non consente determinazione. R. I. = mmgr. 0,7.

A carico della *serie rossa* reazione eritroblastica piuttosto intensa: sei eritroblasti policromatofili di cui uno con punteggiature basofile, 1 eritroblasto con degenerazione vacuolare del protoplasma. Emazie con punteggiature basofile abbastanza numerose (++). Discreta anisocromia, scarsa policromasia. Formula leucocitaria n. 54, l. picc. e medi 33, l. gr. 9, m. 4.

Il figlio dei predetti *Bruno* (caso n. 71), di anni 10, ha cominciato a notare astenia fra il 5 e il 10 novembre: quasi negli stessi giorni sono comparsi lievi dolori addominali, senza vomito, con alvo normale. Il ragazzo è ben colorito, presenta forse un lieve subittero alle sclere, organi ipocondriaci in limiti. Non orletto gengivale.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa. R. D. ritardata mmgr. 0,6. R. I. pronta mmgr. 0,8.

A carico della *serie rossa* moderata anisocitosi, scarsa poichilocitosi, scarsissima policromasia. Emazie con punteggiature basofile piuttosto numerose (++).

Formula leucocitaria: metamielociti n. 1, n. 76, eos. 1, bas. 1, linf. 16, m. 5.

Il *fratello Bruno* (caso n. 72), di anni 13, ha cominciato ad accusare dal 25 ottobre dolori addominali, non vomito, stipsi, dolore di gola, poliuria con urine cariche. È assai pallido (++) nettamente itterico, orletto gengivale appena evidente ai due incisivi superiori. Non alito fetido. Fegato appena debordante. Lieve gorgoglio ileo-cecale.

Milza appena debordante all'arco. Al cuore lieve impurità sistolica alla punta.

Il *fratellino Silvano* (caso n. 73), di anni 6, avrebbe accusato i primi sintomi al principio di ottobre, e stipsi. Lo troviamo pallido nettamente subitterico (+) con leggero orletto gengivale ai premolari. Accusa alla pressione una dolenzia epigastrica. Lieve epa-

tomegalia (il fegato deborda di circa un dito). A carico della *serie rossa* qualche eritroblasto basofilo, con spiccata anisocromia e scarsa policromasia: emazie con punteggiature basofile, abbastanza numerose (++). Formula leucocitaria n. 63, e. 3, b. 1, l. picc. e medi 19, l. gr. 12, m. 2.

Abbiamo lasciato per ultimo un importante nucleo familiare abitante nel podere Romanella posto a circa 4 Km. a sud-ovest di Cinigiano a cui è congiunto con una mulattiera, perchè l'intossicazione ha qui assunto proporzioni più gravi. In questo gruppo è stato possibile un più minuto e dettagliato studio della sintomatologia in primo tempo mediante un sopraluogo e successivamente col ricovero in Clinica della totalità dei componenti la famiglia.

La famiglia è composta di 10 persone ed è possibile precisare la macinatura incriminata al 12 settembre, vale a dire ad una data sensibilmente vicina a quella della molitura della famiglia Veg. anch'essa colpita in maniera straordinariamente grave dall'intossicazione.

La farina è stata subito consumata avendo la famiglia fatto il pane il giorno 13.

Il capoccia *Tas. Olinto* (caso n. 74), di anni 66, riferisce di essere stato in piena salute fino al 20 settembre, allorchè sono comparsi dolori colici intermittenti, pallore, astenia, fenomeni che nella prima decade di ottobre si sono intensificati con orine pigmentate, comparsa di sapore amaro in bocca senza scialorrea.

L'alvo si è mantenuto normale fino all'ultima settimana di ottobre, quando è comparsa stipsi ostinata, mentre l'individuo a causa dell'astenia aveva dovuto lasciare del tutto il lavoro; si era fatto più pallido, itterico, ed era anche comparso orletto gengivale.

Nel nostro sopraluogo del 2 novembre troviamo l'individuo in un grado tale di deperimento, di astenia e di pallore da consigliare il ricovero in Clinica che avvenne lo stesso giorno.

È un longilineo il cui stato di grave deperimento è ancor più notato per lo speciale pallore che ha una componente tra il grigio e il dorato. Ittero assai evidente alle sclere.

Orletto gengivale evidente ai pochi denti superstiti. Alito fetido « sui generis ». Apparato respiratorio integro. Leggero rinforzo del II tono sui focolai mesocardiaci, I tono ovunque debole e velato.

La palpazione della regione epigastrica suscita dolore. Fegato ingrandito, debordante oltre 2 dita, margine smusso un po' duro. Leggerissimo ingrandimento della milza. Normali le varie forme di sensibilità, l'andatura e la motilità: vivacità dei riflessi rotulei; non debolezza degli estensori.

Diuresi oscillante tra 800 e 2000 cc., D. spontanea 1016, traccie evidenti di albumina e di urobilina, rari cilindri ialini nel sedimento. *Ipostenuria* alla prova di Volhard. Concentrazione massima dopo pasto asciutto 1023, diluizione massima dopo carico idrico 1005.

Polso: 70.

Pressione arteriosa: sist. 112, diast. 62.

Nel *sangue* anemia marcata: Hb. 47 (gr. 6,8), Gl. R. mil. 2,45, V. Gl. 0,97, granulofilociti 100.600 per mmc.

Presenza di 2 eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile. Numerose emazie (+++) con ponteggiature basofile. Anisocitosi +, poichilocitosi +, policromasia ++. Le punteggiature basofile sono particolarmente abbondanti nelle forme poichilocitiche. G. B. 5450, n. 79, e. 1, m. 14, l. 6.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa. R. D. ritardata mmgr. 2. R. I. pronta mmgr. 2,1. R. di *Wassermann* e di *Meinicke* (intorb. e chiar.) negative nel siero.

Glicemia a digiuno: 0,85 ‰.

V. S.: 11 — 128.

Esame oftalmologico: completamente negativo sia per il visus, per il fondo che che per il campo visivo.

La sintomatologia di questo ammalato è stata sostanzialmente dominata dallo stato

astenico e dalla grave anemia. La fenomenologia dolorosa è del tutto mancata durante la degenza, pure avendo l'alvo tendenza alla stipsi.

Nelle feci, piuttosto scarse, non uova di parassiti, nè altri reperti patologici.

Temperatura pressochè normale con lievi elevazioni vespertine sul 37,1-37,3, che sono del tutto scomparse col migliorare delle condizioni dell'ammalato, il quale ha visto in 20 giorni il suo peso aumentare di 10 Kg.

Oltre alle frequenti lavande intestinali, alla somministrazione di purganti salini, ed ai colluftori, abbiamo dopo 3 giorni di stipsi avuto l'impressione che l'iniezione di 3 ctgr. di papaverina più 1 mmgr. di atropina abbia determinato una benefica influenza sull'alvo.

Successivamente furono attuate cure ipodermiche di lecitina e iodiche per os. Tuttavia nonostante il marcato miglioramento subiettivo-obiettivo per quanto riguarda il peso, il colorito, l'astenia, l'a. all'atto della dimissione (27 novembre) si manteneva pressochè stazionario nel suo stato anemico: Hb. 54 (gr. 7,7). Gl. R. mil. 2,68, V. Gl. 0,97, granulofilociti 100.700 (36 ‰), Gi. B. 4900.

A carico della serie rossa i dati patologici segnalati al ricovero pur essendo diminuiti d'intensità sono sempre presenti.

La moglie *Barb. Maria* (caso n. 75), di anni 62, vista nello stesso sopraluogo del 2 novembre, ha notato i primi disturbi all'ultima decade di ottobre sotto forma di anoressia, cefalea, a tipo gravativo, specie frontale. Più tardi dolori crampiformi all'epigastrio. senso di pirosi della durata di circa un'ora, che la donna descrive di carattere assai diverso dalla sensazione gravativa epigastrica a cui è abituata da lunghi anni. In seguito al notevole deperimento, all'astenia, l'a. è costretta al ricovero l'8 novembre.

Forte pallore a sfumatura paglierina, subittero alle sclere. Della dentatura restano due sole radici dei canini inferiori in corrispondenza delle quali si nota assai evidente un orletto gengivale bruno. Al torace segni di leggera stasi alle basi. Toni cardiaci assai oscuri; lieve rumore di soffio anemico. L'esame dell'addome non offre rilievi patologici: organi ipocondriaci in limiti. La sintomatologia della p. è anche qui dominata dallo stato di grave astenia ancora maggiore di quanto comporti l'intensità dell'*anemia*: Hb. 64 (gr. 9) Gl. R. 3,2, V. Gl. 0,97. Scarsi eritroblasti basofili (uno ogni 100 leucociti) emazie con punteggiature basofile abbastanza numerose (++), anisocitosi +, poichilocitosi +. Gl. B. 5600, n. 66, l. 29, m. 5.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, ritardata positiva mmgr. 2, R. I. mmgr. 2,1.

V. S.: assai accelerata (43,5 - 133).

Diuresi: scarsa (600-900 cc.) con densità spontanea 1014, albumina nubecola evidente, urobilinuria reazione intensa, traccie di pigmenti biliari. Nulla di patologico nel sedimento. Con la prova del carico salino la D. si modifica di poco (1018). Durante la degenza il peso è rimasto stazionario, ma l'a. ha ripreso abbastanza nelle condizioni generali. L'ittero è andato diminuendo anche nel sangue. All'atto della dimissione R. D. ritardata negativa. R. I. mmgr. 0,7.

Pressione art. sist. 100, diast. 50.

Esame oftalmologico negativo.

Il figlio *Tas. Giovanni* (caso n. 76), di anni 39, ha cominciato a notare nell'ultima decade del settembre 1933 senso di astenia, e pallore progressivo. Nella prima metà di ottobre notò senso di costrizione alle fauci specie a sinistra, comparsa di cattivo sapore in bocca, scialorrea, alito fetido, obnubilamento transitorio della vista e ronzii agli orecchi.

Nella seconda metà di ottobre, comparsa di dolori epigastrici e successivamente al mesogastrio, vomito, stipsi insistente, diuresi abbondante e urine assai pigmentate.

Visitato nel nostro sopraluogo del 2 novembre l'a. è trovato in letto, profondamente astenico e depresso.

Ricovera il 6 novembre. L'a. appare sofferente in stato di notevole deperimento. Pallore marcato con ittero giallo-dorato alla cute e ittero alle sclere. Presenta un intensissimo orletto gengivale color grigio ardesia a tutti i denti (il più evidente di tutti i casi osservati). La mucosa orale non presenta iperpigmentazione, ma è intensamente iniettata specie al fornice inferiore. Nulla al torace e al cuore, all'infuori di un primo tono un po' velato alla punta. All'addome si apprezza senso di resistenza abbastanza spiccata nei quadranti superiori; organi ipocondriaci in limiti. Riflessi vivaci. Non disturbi della sensibilità e motilità segmentaria.

Pressione art.: sist. 98, diast. 62.

Nel *sangue* anemia spiccata: Hb. 55 (gr. 7,4), Gl. R. mil. 2,17, granulofilociti 68 ‰ (147.900 per mmc.). Discreta reazione eritroblastica (4 eritroblasti basofili ogni 100 leucociti). Notevole policromasia (+++), scarsa anisocitosi, emazie con punteggiature basofile numerose (+++). Gl. B. 6825, n. 62, l. 28, m. 10.

V. S.: alquanto accelerata (23,5 - 139).

Bilirubinemia: R. D. negativa, R. D. ritardata mmgr. 2, R. I. pronta mmgr. 2,4.

Nelle *urine*: D. spontanea 1020, presenza di albumina (1 ‰), urobilinuria evidente: nel sedimento numerosi globuli bianchi e rossi, qualche cilindro ialino.

Uroporfinuria in elevata concentrazione. *N. I.* mmgr. 29,4 %.

Durante la degenza leggero movimento termico (36°,8-37°,4), dolori addominali continui, poco influenzati da Spalmalgina e da Octinum per via ipodermica. Il 12 novembre colica addominale intensa che viene troncata con Octinum per via endovenosa; alvo chiuso per 5 giorni.

Il p. vomita ripetutamente il purgante salino somministrato. Successivamente frequenti riprese di dolori colici che vengono attenuati da iniezioni di acetilcolina endomuscolare più prostigmina endovenosa. Poco dopo un clistere ha avuto un effetto evacuativo.

Dopo qualche giorno di notevole miglioramento con assenza dei dolori e ripresa della diuresi, il giorno 23, senza causa apparente il p. è stato ancora colto da dolori mesogastrici e paraombelicali che si sono anche ripetuti nei giorni successivi con notevole intensità e a tipo accessuale.

La somministrazione di Octinum per bocca si è dimostrata quasi senza effetto nella sintomatologia dolorosa come pure ripetute iniezioni endovenose di tiosolfato di sodio, si sono dimostrate inefficaci sui dolori.

Il giorno 27 un controllo ematologico segnala una diminuzione dell'Hb. (42), pressochè invariato il numero dei globuli rossi (2,25), val. gl. 0,95, nonostante un'intensissima granulofilocitosi di oltre tre volte superiore ai dati del ricovero (200 ‰). Le alterazioni della serie rossa persistono intensissime con numerosi eritroblasti, marcata anisocitosi e policromasia, abbondanti (+++) emazie con granulazioni basofile. A carico dei bianchi, pressochè invariati di numero (7000) persiste invariata la formula con monocitosi relativa n. 61, m. 11, l. 20).

La *bilirubinemia* persiste abbastanza elevata; R. D. rit. mm. 0,5; R. I. mmgr. 2.

In queste condizioni è parso opportuno un tentativo di epatoterapia a dosi elevate. Non sopportando l'a. un quantitativo sufficiente di fegato fresco, si è ricorso ad un estratto epatico attivo (Heprakton Merck) per iniezione. Dopo quattro giorni di cura si nota un discreto aumento dei rossi e dell'Hb. (rispettivamente 2,9 e 50). Granulofilociti un po' diminuiti (340.000 per mmc. = 120 ‰). Non novità a carico della serie bianca. Dopo dieci giorni di cura i valori ematologici sono invariati (Hb. 50, gl. r. 2,7), ancora diminuiti i granulofilociti (150.000 per mmc. 70 ‰). Un quarto esame a distanza di 15 giorni segnala ancora una stazionarietà del quadro ematologico. Parallelamente a questi tentativi le condizioni sono andate un po' migliorando.

La *pressione arteriosa* che durante il periodo doloroso era stata trovata oscillante intorno a: sist. 110, diast. 80, discende a 80 e 45.

L'ittero va diminuendo mentre persiste assai marcato l'orletto gengivale. Di quando in quando dolori addominali al quadrante inferiore destro.

Vista l'inutilità del tentativo di epatoterapia si inizia una cura di arseniato di ferro per iniezioni, anch'esso con scarso risultato, tanto che l'a. all'atto della dimissione era ancora fortemente anemico: Hb. 45, gl. r. 2,47, v. gl. 0,93. Granulofilociti 50.000 (20,6 ‰). Diminuita la policromasia, diminuiti ma ancora presenti in numero discreto le emazie con punteggiature basofile (gl. b. 4000, n. 63, b. 1, m. 15, l. 21).

La *bilirubinemia* è ora in limiti normali, R. I. mmgr. 0,5.

Dopo la dimissione l'a. ha potuto riprendere il lavoro dei campi ed ha notato nel corso del gennaio 1934 miglioramento delle condizioni generali con ripresa del peso (11 Kg.). Solo il 27 dicembre 1933 è stato colto da un episodio reumatico rapidamente regredito col salicilato.

Ritorna in visita ambulatoria il 26 febbraio 1934 assai migliorato, con colorito quasi normale, non subittero mentre persiste ancora l'orletto gengivale agli incisivi inferiori. Pressione arteriosa: sist. 100, diast. 55.

Nel sangue pur permanendo leggera anemia, non si notano forme patologiche.

E notevole in questo caso che a distanza di oltre tre mesi, una nuova prova con carico salino dà risultati patologici: la D. sale da 1016 a 1021.

Per. Settimia (caso n. 77), moglie del predetto, di anni 28. Viene vista per la prima volta nel sopraluogo del 2 novembre. Primi disturbi alla metà di ottobre con mal di gola. Nei giorni successivi dolori all'epigastrio continui dopo i pasti. L'aumentare dei dolori hanno costretto la donna a letto a principiare dal 22. Alvo assai stitico, astenia notevole. La donna è all'ottavo mese di gestazione. La troviamo a letto assai pallida, con subittero franco alle sclere. Orletto gengivale ben evidente agli incisivi inferiori e a tutti i premolari. La donna accusa sapore amaro in bocca, riferisce di notare da qualche tempo aumento della diuresi con orine pigmentate.

Diamo all'a. alcuni consigli dietetici, tuttavia per il persistere della sintomatologia sopratutto dolorosa la donna è costretta al ricovero l'8 novembre. Col vomito che si verifica poche ore dopo, i dolori si calmano e ci è dato di procedere a una visita più minuta della paziente. Oltre ai dati su riferiti troviamo un leggero aumento del fegato mentre non è possibile giudicare lo stato della milza a causa dell'avanzato stato di gravidanza. Leggera debolezza degli estensori delle mani. La *diuresi* è un po' scarsa, D. 1009, nubecola d'albumina, urobilinuria. *Pressione art.*: sist. 118, diast. 68.

Nel *sangue*: distinte note di anemia; gl. r. 3,34; Hb. 58 (gr. 7,6); v. gl. 0,87; granulofilociti 195.000 (58 ‰); gl. b. 8000.

L'esame degli strisci conferma sostanzialmente i dati rilevati nel prelievo di dieci giorni prima al domicilio dell'a. Formula leucocitaria: n. 67, e. 1, l. 30, m. 2. Nel primo striscio esisteva reazione eritroblastica evidente (5 eritroblasti policromasici di cui 1 con granulazioni basofile, e 5 eritroblasti ortocromatici di cui 2 con granulazioni basofile) che nello striscio in Clinica erano notevolmente diminuiti (2 eritroblasti ortocromatici, 2 policromasici ogni 100 leucociti). In entrambi gli strisci policromasia ++, anisocitosi +, emazie con punteggiature basofile (+++) numerose specie nel primo prelievo.

Dopo alcuni giorni di degenza durante i quali, la sintomatologia dolorosa era del tutto scomparsa, il 17 novembre la p. partorisce nella Clinica Ostetrica un feto a termine e in condizioni perfettamente normali. Secondamento fisiologico: placenta parimenti normale per aspetto, colorito, peso. L'esame istologico non dimostra alterazioni importanti all'infuori della presenza di piccoli ammassi di piombo tra i villi sotto forma di minuti granuli.

Un esame di sangue del bimbo *Lorenzo* (caso n. 78) alla nascita, rilevava una leggera anemia: gl. r. 4,76, granulofilociti 270.000 (56 ‰). Notevole anisocitosi con presenza di microciti ipercromici. Evidente policromasia, scarsa poichilocitosi, non punteggiature basofile; forte anisocromia.

Un nuovo esame del sangue praticato 5 giorni dopo la nascita rileva diminuzione dei gl. rossi (gl. r. 4,27, granulofilociti 250.000 (8 ‰), Hb. 77 (gr. 11), v. gl. 0,93, gl. b. 5800 e quadro morfologico invariato.

Nel sopraluogo a Romanella del 2 novembre, la sintomatologia più accentuata fu trovata a carico della bimba *Pieranna* (caso n. 79), figlia di Tas. Giovanni, la quale, a detta della mamma, avrebbe perso la normale vivacità ai primi di ottobre in coincidenza di un episodio febbrile che fu ritenuto di natura malarica, unicamente perchè sensibile al chinino somministrato. Sta di fatto che da quell'epoca la bambina si fece astenica, pallida, insorge ripetuto vomito e stipsi.

Il 1° novembre è sopravvenuto un grave obnubilamento del sensorio con apatia quasi assoluta, facilità al vomito nei tentativi alimentari. A cagione della gravità del caso consigliamo il ricovero in Clinica, che avviene la sera del 2 novembre. La bimba è estremamente abbattuta, incosciente, fortemente pallida con evidente ittero alle sclere. Orletto gengivale evidente a quasi tutti i denti. *Polso* sugli 80. Soffio anemico su tutti i focolai, milza ingrandita; areflessia.

Lo stato di subcoma si aggrava nella notte con comparsa di respiro di Kussmaul, di quando in quando l'a. ha deviazione coniugata degli occhi in alto e a sinistra. È stato anche sorpreso un periodo di contrazione degli arti con contrattura dei masseteri che hanno impedito l'apertura della bocca. Salivazione abbondante. Perdita di urine. Un clistere praticato alla sera è stato trattenuto senza effetto. In uno striscio praticato subito, si rileva reazione eritroblastica di forte intensità: 43 eritroblasti policromatofili di

cui 2 con granulazioni basofile, 2 eritroblasti basofili, 1 ortocromatico su 100 leucociti. Per lo meno una metà delle emazie si presentano policromasiche, esiste una distinta poichilocitosi ed una distinta aniso-microcitosi (22 % degli elementi sono di diametro inferiore a 7 micron.). Emazie con punteggiature basofile abbondanti. A carico della formula leucocitaria, leggera neutrofilia (n. 77, l. 20, m. 3).

Nella notte permanendo il polso piuttosto raro, le condizioni si fanno ancor più gravi, si ripetono piccoli movimenti convulsivi dei muscoli facciali. Alle 5 h. si pratica una ipodermoclisi di Siero Normet, ma lo stato comatoso si aggrava ancora, il respiro si fa più raro e più profondo, il polso si accelera. Fra le sei e le sette il ritmo del respiro si disturba anche di più con periodi sempre più lunghi di apnea espiratoria, si inietta Caffeina e Coramina, si pratica a lungo la respirazione artificiale, inutilmente. Exitus alle ore 8 del 3 novembre.

L'autopsia giudiziaria praticata il giorno 6 novembre (1) ha messo in evidenza uno stato di edema cerebrale, degenerazione grassa dei muscoli papillari del cuore, edema polmonare, catarro bronchiale. Il fegato, di volume normale, si presentava pallido, normale nel colorito, untuoso al taglio. L'esame istologico dimostrò una grave degenerazione grassa del parenchima. Reni: corticale ridotta, stasi alla base delle piramidi, parenchima torbido. Istologicamente: degenerazione torbida diffusa. Catarro dello stomaco e del duodeno. Emorragie puntiformi nelle ultime porzioni del tenue.

L'analisi chimica (2) rilevò un elevato contenuto in piombo nel parenchima epatico (gr. 0,434 per kgr. di peso), nei reni, nell'intestino, nel sangue e nell'orina.

La sorellina della predetta *Tas. Pierina* (caso n. 80), di anni 2, vien vista essa pure per la prima volta il 2 novembre. La bambina, la quale ingerisce abitualmente farinacei in quantità elevata, sotto forma di pappe, ha perso dal 25 di ottobre la vivacità abituale e si dimostra apatica e astenica. È anche comparso vomito. Pare non esistessero in principio dolori, che sono comparsi intensi alcuni giorni dopo. Stipsi, alito cattivo. La bimba viene ricoverata con la mamma l'8 novembre. È un po' pallida, non itterica, orletto gengivale evidente. Nessun altro dato patologico.

Nell'*urina*: D. 1018 tracce minime di albumina, non urobilina, rari globuli bianchi nel sedimento.

Nel *sangue*: gl. r. 3,25, Hb. 65 (gr. 9,2), v. gl. 1,01, granulofilociti 105.000 (32 ‰). Eritroblasti ortocromatici 4 di cui 1 con punteggiature basofile, eritroblasti policromatofili 6. Emazie con punteggiature basofile abbondanti ++. Poichilocitosi e anisocitosi moderate. Distinta policromasia. Anisocromia +. Gl. b. 7300 (n. 53, e. 2, l. 40, m. 5).

Nei primi giorni del ricovero la bimba si mantiene stitica; somministriamo Ergosterina irradiata (Vitadol).

Va successivamente migliorando in modo sensibile, tanto che alla dimissione pur permanendo pallida è quasi guarita.

Tas. Garilio (caso n. 81), figlio di Olinto, anni 33, abitante con gli altri famigliari nel Podere Romanella. Poco dopo il fratello Giovanni, ai primi di ottobre senso di costrizione alle fauci, con dolore urente in faringe, specie alla deglutizione con sapore cattivo in bocca tanto da provocare anche nausea; astenia spontanea e facile stancabilità con particolare senso di stanchezza agli arti inferiori. Talora mialgie e sonnolenza. Fin dai primi giorni compare orletto gengivale. Verso la fine di ottobre dolori epi- e mesogastrici. Pallore progressivo. Nella seconda decade di ottobre ittero alle sclere, aumento della diuresi; stipsi. Nel sopraluogo del 2 novembre lo troviamo a letto estremamente astenico, pallido, itterico con orletto assai evidente.

Nel sangue segni assai marcati di intossicazione. Nei giorni successivi i dolori colici si intensificano ancora con vomito ripetuto tanto da costringere il p. al ricovero il 6 novembre. Oltre al pallore, all'ittero e all'orletto già segnalato, notiamo apatia psichica; negativo l'esame dell'apparato respiratorio, soffio anemico su tutti i focolai.

L'addome è spontaneamente dolente, la palpazione non aumenta il dolore, milza in limiti, fegato forse leggermente ingrandito.

---

(1) Dobbiamo questi dati al prof. G. Menesini, aiuto dell'Ist. di Medicina Leg.
(2) Determinazioni del prof. I. Bellucci, dirett. dell'Ist. di Chimica Generale.

Ricoverato in preda a dolori colici intensi il p. ha notato un certo effetto sedativo con due compresse di Octinum. Durante i dolori *pressione art.*: sist. 130, diast. 80.

L'Octinum somministrato sotto forma liquida influenza scarsamente i dolori mentre si ottiene effetto sedativo dall'associazione papaverina e atropina per via ipodermica. L'alvo rimane chiuso per 4 giorni, ed è solo in seguito a clistere praticato dopo endov. di Octinum che si viene in parte a svuotare l'alvo.

Diuresi (800-1000 cc. p. d.). R. anfotera. D. 1016, traccie minime di albumina, più evidenti di urobilina. Gl. bianchi nel sedimento, qualche cilindro ialino.

La *V. S.* in questi primi giorni allorchè esistevano leggeri movimenti termici (37°,1-37°,4) risultò 24-130.

Nel *sangue* discreta ipoemia: gl. r. 3,32, Hb. 63 (gr. 3,9), v. gl. 0,90, granulofilociti 200.000 (42 ‰).

Scarsa anisocitosi: diffusa policromasia ++, numerose (+++) emazie con punteggiature basofile. Scarsa poichilocitosi. Due eritroblasti ortocromatici. Due policromasici con punteggiature bas. ogni 100 leucociti.

Spiccata leucopenia: 2600 con neutrofilia relativa (84 %): e. 2, l. 11, m. 3.

Bilirubinemia: R. D. pronta; R. D. ritardata mmgr. 1,5. R. I. pronta mmgr. 2.

La sintomatologia dolorosa è persistita piuttosto intensa per vari giorni subendo di tanto in tanto delle riaccensioni importanti influenzate con endovenose di Octinum. All'*esame della funzionalità gastrica* assenza di ristagno ed achilia. Dopo pasto di Ewald curva assai fiacca e ritardata (assenza di HCl fino al 45', valori massimi di ac. clor. libero e di ac. totale rispettivamente 18 e 37 dopo 75').

Le prove del carico idrico e salino rilevano una latitudine di densità che va da 1007 a 1024.

L'esame dell'*occhio* negativo per il fondo, rileva un parziale restringimento per i colori.

Col miglioramento delle condizioni generali si è avuto una certa ripresa dell'appetito pur persistendo doloretti e stipsi. Tenace il senso di astenia. Alla dimissione la *bilirubinemia* era in limiti normali: R. I. = mmgr. 0,5. Il peso stazionario.

Il sangue peggiorato dal lato anemico rispetto all'ingresso: gl. r. 2,83, Hb. 47, v. gl. 0,83. Granulofilociti 81,2 ‰ (229.000 per mmc.). Scomparsa la leucopenia (8.800).

Il malato è successivamente migliorato abbastanza rapidamente tanto da poter riprendere l'abituale lavoro.

La moglie *Anelita* (caso n. 82), di anni 32, ha cominciato l'8 ottobre ad accusare dolori gravativi e talora costrittivi alla regione epigastrica con esacerbazioni frequenti ed irradiazioni a tutto l'addome, associati a vomito alimentare, talora biliare. Stipsi, scialorrea, sapore cattivo in bocca, orletto gengivale, astenia, pallore itterico.

Lo stato generale è già notevolmente compromesso in occasione della nostra visita del 2 novembre, va ancora aggravandosi tanto che l'a. ricoverata il 7 novembre in condizioni di pallore assai marcato con sfumatura giallognola. Temperatura subnormale. *Polso*: 76. *Pressione art.*: sist. 110, diast. 65. *Orletto gengivale* a tutti i denti particolarmente ai canini e ai premolari. Nulla all'apparato respiratorio e al circolatorio, all'infuori di una certa impurità del primo tono in tutti i focolai. L'addome è diffusamente dolente seppure in grado modico. Lievissimo aumento del fegato. Milza in limiti. Netti segni di debolezza degli estensori delle mani.

Orine: normali di quantità, D. 1011, traccie minime di albumina e di urobilina. Nulla nel sedimento.

Nel *sangue*: ipoemia marcata: gl. r. 2,97, Hb. 52 (gr. 7,4), v. gl. 0,91, granulofilociti 125.000 (42 ‰). Un certo numero di eritroblasti policromatofili, discreta anisocitosi, moderata policromasia, scarse (+) emazie con puntegiature basofile. Nulla di significativo a carico della serie bianca sia dal lato qualitativo che quantitativo.

V. S.: 16-137.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa, R. D. ritardata mmgr. 1,7; R. I. mmgr. 2.

La sintomatologia dolorosa è stata di scarsa importanza ed è andata regredendo nella prima settimana del ricovero.

Funzionalità gastrica: normale. Non ristagno. Dopo 1 h. HCl libero 41, ac. totale 65.

Con la *prova del carico salino* la D. sale da 1011 a 1022.

Nulla di *notevole* nè al *fondo oculare* nè al *campo visivo*.

All'atto della dimissione l'ipoemia persiste immodificata (Hb. 45, gl. r. 2,56, val. gl. 0,90. Granulofilociti 60 ‰).
Bilirubinemia in limiti normali: R. I. 0,5.

Tas. Domenico (caso n. 83), di anni 29, abitante insieme ai precedenti, ha notato i primi disturbi il 23 settembre con senso di dolenzia epigastrica e mesogastrica, a cui nelle settimane successive si sono aggiunti crisi accessionali di dolori colici con stipsi, senso di costrizione alle fauci d'ambo i lati, sapore amarognolo, scialorrea, obnubilamento della vista, orine rossastre, astenia intensa, impallidimento. Ricovera l'8 novembre 1933. È un longilineo intensamente pallido con netta tinta itterica alla cute e alle sclere. Orletto gengivale assai marcato a tutti i denti ad eccezione degli incisivi e dei canini superiori. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio. Primo tono cupo e prolungato. L'addome è leggermente contratto e dolente spontaneamente e più alla palpazione specie alla regione ileo-cecale. Fegato leggermente ingrandito e un po' dolente alla palpazione. Anche la milza è appena tumefatta. Riflessi addominali vivaci. Dermografismo rosso. La sintomatologia clinica di questo paziente è stata caratterizzata dalla intensità dei dolori che hanno manifestato un'insistenza veramente insolita. Al ricovero all'a. che accusa violenti dolori vengono iniettati una fiala di prostigmina endovena e una di acetilcolina endomuscolare con le quali si ha attenuazione dei dolori, che perdura durante la notte. In questo p. la ripetuta somministrazione di Octinum per os ha manifestato una certa azione nei dolori, ma un'efficacia molto superiore si è notata colla introduzione del medicamento per via endovenosa, che ha dominato la sintomatologia immediatamente per la durata di circa due ore. La Spalmalgina a cui si è dovuto ricorrere la notte successiva ha pure avuto benefica influenza ma in modo meno energico e meno duraturo.

Il giorno di poi in occasione di una nuova riesacerbazione dei dolori l'Octinum per via endovenosa manifesta una netta azione sedativa.

La *diuresi* si è notevolmente attivata con la cessazione dei dolori. Nelle urine D. 1015, traccie di albumina e di urobilina. Sedimento: qualche leucocito.

La prova della *concentrazione* fa salire la D. a 1027.

Pressione art.: sist. 110, diast. 80.

Sangue: gl. r. 2,7, Hb. 55 (7,8), v. gl. 1,01. Granulofilociti 78.300 (29 ‰).

Notevole e diffusa policromasia specie nelle forme grandi. Modesta poichilo- e anisocitosi. Abbondanti emazie (++) con granulazioni basofile. Ogni 100 leucociti 3 eritroblasti ortocromatici e 3 policromasici di cui due con granulazioni basofile. Gl. b. 6650 (n. 73, eos. 3, b. 1, l. 22, m. 1).

V. S.: 17-122.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa; R. D. ritardata mmgr. 2; R. I. mmgr. 2,4.

Glicemia a digiuno: 0,76.

Esame dell'occhio: negativo.

Funzionalità gastrica: non ristagno. Acloridria a digiuno. Dopo Ewald achilia nella prima mezz'ora, dopo 45' HCl libero 40, comb. 10, ac. tot. 70. Lo stomaco è vuoto al 60'.

Il quadro radiologico del colon destro durante le crisi dolorose segnala fissità dei contorni. Seriogrammi praticati di 5' in 5' dopo l'introduzione in vena di Octinum fa rilevare la comparsa di movimenti marginali e di modificazione degli sfinteri funzionali, fenomeni del tutto mancanti nelle seriografie precedenti l'iniezione.

Le condizioni del p. sono andate migliorando durante la degenza, sopratutto per quanto riguarda il senso di astenia ed i dolori. Viceversa il peso corporeo e i valori ematologici non si sono modificati. Lieve diminuzione dell'ittero e del pallore. Il p. dimesso il 19 novembre è ritornato in visita ambulatoria il 2 dicembre, notevolmente migliorato nel colorito, aumentato di 5,5 Kg. nel peso. Non dolori, non scialorree, orletto assai diminuito. Persiste lieve astenia. L'unico dato ematologico anormale è costituito dalla persistenza di emazie con punteggiature basofile (++).

La moglie *Mart. Mafalda* (caso n. 84), di anni 19, convivente col marito, ha avvertito l'inizio dei disturbi nella prima settimana di ottobre sotto forma di mal di gola, e dolori epigastrici con vomito alimentare che insorgeva per solito insieme ai dolori. Stipsi (3-4 giorni). Questa sintomatologia si è protratta per tutto il mese di ottobre, associandosi nella seconda metà del mese a progressiva astenia, cefalea, pallore. Si è accorta allora di orletto alle gengive. Ai primi di novembre la sintomatologia ha subìto un'atte-

nuazione spontanea, mentre è comparsa scialorrea con cattivo sapore in bocca. Pare oliguria. Nel sopraluogo del 2 novembre troviamo la donna a letto in preda a dolori piuttosto intensi, nettamente itterica. Nei giorni dipoi la sintomatologia va aumentando d'intensità e la donna è costretta al ricovero il 7 novembre.

Pallore della cute e delle mucose con netto subittero più visibile alle sclere. Nulla al faringe, marcato orletto gengivale a tutti i denti inferiori ed ai molari e premolari superiori sinistri specialmente in corrispondenza delle faccie interdentali. Sulla mucosa del labbro inferiore piccole aree brunastre. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio e circolatorio.

Polso: 64. *Pressione art.*: sist. 112, diast. 72.

L'addome all'infuori delle crisi è indolente, trattabile. Milza nettamente ingrandita. Fegato in limiti. Torpidità dei riflessi achillei, lieve diminuzione della sensibilità vibratoria agli arti inferiori. Non debolezza degli estensori.

Durante la degenza l'a. ha avuto solo saltuariamente dei leggeri dolori addominali. *Diuresi* normale di quantità, D. spontanea 1013; albumina e urobilina tracce: nel sedimento qualche leucocito. Con la prova del carico salino la D. sale a 1028, con quella del carico idrico la D. scende a 1007.

Nel sangue al ricovero: gl. r. 3,49, Hb. 62 (gr. 8,8), v. gl. 0,91. Granulofilociti 30.000 (7 ‰). Lieve policromasia e qualche rara emazia con punteggiature basofile. Gl. b. 6730 (n. 52, e. 4, b. 1, l. 37, m. 5, cellule Turk 1).

V. S.: 17,5-116.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa; R. D. ritardata mmgr. 0,7; R. I. pronta mmgr. 2.

All'*esame della funzionalità gastrica*: acloridria a digiuno, ipochilia dopo Ewald (valori massimi 16, 12, 37 rispettivamente di HCl libero, combinato, e di ac. tot. dopo 1 h.).

Con la scomparsa dei dolori e con la ripresa dell'appetito l'a. si è rapidamente sentita meglio, tanto che è stata dimessa dopo solo 12 giorni dal ricovero. In questa data tuttavia i dati numerici del sangue non erano modificati: gl. r. 3,64, Hb. 55, v. gl. 0,66, granulofilociti 30.000 (9 ‰), come pure persisteva a carico dei bianchi (normali di quantità) la linfocitosi presente al ricovero. Le emazie punteggiate sono aumentate.

Notizie attinte a Cinigiano (15 giorni dopo la dimissione) informano che il miglioramento è continuato con diminuzione del pallore e aumento del peso. Alvo libero, non dolori.

Sav. Primo (caso n. 85), di anni 20, residente a Cinigiano. L'inizio della sintomatologia risale agli ultimi giorni del settembre con mialgie diffuse, astenia insolita, anoressia. Ai primi di ottobre si accorge di una perdita del colorito: in quei giorni dolor di gola con sensazione di tumefazione molesta alla sottolinguale sinistra, che sarebbe stata anche palpabile dall'esterno. Alla metà di ottobre sapore amaro in bocca e inizio di dolori epigastrici con irradiazioni ai fianchi e alle basi del torace, con alvo non disturbato e diuresi non aumentata. Dai primi di novembre i dolori si sono fatti più intensi ed è anche comparso ittero, diarrea, vomito alimentare. Ricovera in preda a dolori epigastrici intensi il 6 novembre.

Longilineo in stato di deperimento marcato. Pallore intenso con sfumatura grigio-dorata. Temperatura leggermente subnormale. *Polso*: 80.

Subittero alle sclere, orletto gengivale evidente agli incisivi inferiori ed ai molari superiori di destra. Alito fetido « sui generis ». Nulla in faringe. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio. Al cuore soffio sistolico a carattere anorganico. Addome un po' espanso alla regione epigastrica, trattabile, gorgoglio sull'ascendente e alla flessura epatica dove si provoca dolore. Margine inferiore del fegato debordante due dita dall'arco, leggermente dolente. Lievissimo ingrandimento della milza. Aplasia del testicolo sinistro. L'esame dell'andatura e della motilità, della sensibilità segmentaria, della reflettività sono del tutto normali. Leggero dermografismo bianco.

La sintomatologia dolorosa assai vivace al momento del ricovero viene sedata con due compresse di Octinum tanto che il p. riesce a riposare buona parte della notte. Al mattino dopo i dolori riprendono piuttosto intensi: durante questi la pressione arteriosa si misura in sist. 150, diast. 85.

Nei giorni successivi persistendo assai intensi i dolori si saggia l'effetto della somministrazione prima di acetilcolina isolata, poi di acetilcolina (endomuscolare) associata ad endovenosa di prostigmina, poi di papaverina e atropina per iniezioni, infine ancora

di Octinum per bocca. Di questi tentativi terapeutici il più attivo è sembrato la somministrazione orale di Octinum la cui azione analgesica si è dimostrata più duratura se meno completa. Anche l'iniezione isolata di acetilcolina è stata per qualche ora efficace.

La diuresi di questo p., scarsa durante i periodi dolorosi, probabilmente anche in rapporto con la diminuita assunzione di liquidi, si è fatta in seguito normale. D. 1014, tracce evidenti di albumina e urobilina. Nel sedimento: gl. b. abbastanza numerosi. Con la prova della concentrazione protratta per 7 ore la D. sale a 1021, con quella della diluizione il p. elimina in 6 ore cc. 900 di orine e la D. scende a 1005.

La pressione arteriosa al di fuori delle crisi dolorose si determina in cifre normali (sist. 123, diast. 68).

Nel *sangue* si trova di particolare oltre all'anemia ed alle alterazioni tossiche della serie rossa, una distinta leucocitosi sulla cui causa non sapremmo pronunciarci: gl. r. 3,74; Hb. 60 (gr. 8,4 %); v. gl. 0,81; granuloficoliciti 258.000 (69 ‰); anisocitosi ++; poichilocitosi ++; policromasia +++; emazie con punteggiatura basofila ++++, in buona parte policromatofile. Ogni 100 leucociti 2 eritroblasti ortocromatici e 8 policromatofili con punteggiature basofile; gl. b 12.900, metamielociti n. 1, n. 73, eos. 2, b. 1, l. 21, m. 2.

V. S. nel periodo delle crisi dolorose: 12,5-108.

Bilirubinemia: R. D. pronta negativa; R. D. ritardata mmgr. 1,7; R. I. mmgr. 2,5.

L'*esame funzionale dello stomaco* dimostra: assenza di ristagno, acloridria a digiuno, ipochilia dopo Ewald con curva cloridrica assai fiacca. Dopo 45' HCl libero 15, HCl combinato 8, ac. totale 32. Dopo 90' HCl libero assente, comb. 3, A. T. 10.

Dopo un periodo di qualche giorno di attenuazione dei dolori l'a. il 16 novembre è stato colto da una riaccensione della fenomenologia dolorosa, questa volta in corrispondenza della regione mediogastrica, però con alvo libero. La notevole intensità dei dolori cede scarsamente alla somministrazione per via orale di Octinum, una endovenosa dello stesso preparato permette varie ore di sonno. Il giorno di poi in occasione di una nuova ripresa una endovenosa di ctgr. 60 di tiosolfato sodico non dimostra azione di sorta.

In questo p. abbiamo esplorato la formula elettrica nel campo del nervo radiale trovandola normale. Per contro la formula degli interossei (n. cubitale) dimostra un'inversione della formula. Dopo 20 giorni di degenza lo stato anemico era ancora più intenso: gl. r. 3,13, Hb. 62, v. gl. 1, granulofilociti 140.000 (44 ‰). A carico dei bianchi ritornati a cifra fisiologica (7800) era comparsa distinta monocitosi (12) che al momento del ricovero non esisteva. Anche aumentati i linfociti (33 %) con corrispondente neutropenia.

Bilirubinemia: in questa data era ritornata normale (R. I. mmgr. 0,5). Anche la *V. S.* leggermente accelerata al ricovero era ritornata a cifre fisiologiche (3,5-96). Il peso stazionario.

In queste condizioni è parso interessante un tentativo con epatoterapia a dosi elevate. Non tollerando a causa dello stato dispeptico il fegato fresco, si è ricorso all'iniezione di estratti attivi (Hepracton Merck). Senza riportare per brevità le cifre dei controlli ematologici praticati di tre in tre giorni, possiamo dire che l'azione della epatoterapia è stata assolutamente nulla, non verificandosi nemmeno un aumento significativo dei granulofilociti i quali da 140.000 per mmc. hanno subito qualche oscillazione (110.000, 140.000, 170.000), e da ultimo dopo 12 giorni di cura notevolmente diminuiti rispetto all'inizio (60.000). Anche le cifre numeriche di quest'ultimo esame segnalano un peggioramento: Hb. da 62 a 58, gl. r. da 3,15 a 2,86. Tuttavia l'insieme delle condizioni subiettive migliorò notevolmente specie nei riguardi dell'astenia.

La *pressione art.* che, come si è detto era tornata in cifre normali alla fine del periodo doloroso, alla dimissione era ancora abbassata (sist. 85, diast. 50).

Pressione venosa bassa, al gomito 7 cc. d'acqua.

La funzione di concentrazione è stata durante il ricovero ripetutamente saggiata ottenendo valori che non hanno mai superato D, = 1.023,

Anzi nell'ultima prova non si andò oltre 1021 con curva della densità completamente paradossa.

Il Δ del siero da — 0,67 salì a — 0,40 mentre il Δ urinario da — 1,10 discese a — 1,90.

In condizioni notevolmente migliorate il p. viene dimesso il 9 dicembre.



La numerosa casistica di cui per ovvia ragione di spazio abbiamo riassunto i dati più importanti nei protocolli, ci ha offerto un'occasione veramente preziosa di studio su di una modalità eccezionale o per lo meno rarissima di intossicazione saturnina. In non tutti i malati è stato possibile praticare le progettate ricerche sistematiche, le quali sono però state attuate in tutti gli ammalati ricoverati. Un numero ragguardevole di intossicati è stato visitato ambulatoriamente sul luogo in condizioni disagiate di esame. Anche questo materiale tuttavia si presenta importante alla nostra analisi, perchè ci permette di vedere come la intossicazione si sia manifestata nelle sue forme meno intense in un numero vasto di individui diversi per età e per precedenti condizioni di salute.

Sintomatologia dell'avvelenamento.

Canale digerente. — La sintomatologia clinica assolutamente predominante è stata a carico del *canale gastroenterico* al quale sono riferibili gran parte dei segni precoci dell'intossicazione. Si tratta sopratutto di anoressia, dispepsia, senso di oppressione epigastrica, dolori crampiformi, epigastrici e mesogastrici, nausea e vomito, speciale sapore in bocca con scialorrea, senso di costrizione alle fauci, talvolta vera sintomatologia di colica addominale nella più parte di casi associata a stipsi, nella minoranza a diarrea.

Questi sintomi nel saturnismo cronico, secondo Gutzeit, corrispondono ad alterazioni anche obbiettivamente dimostrabili delle mucose dell'apparato digerente consistenti in stato di ipertrofia della mucosa, talora accompagnato da catarro superficiale, ed in seguito da atrofia della mucosa con o senza formazione di ulcere. Nelle mani di specialisti sperimentati la gastroscopia sarebbe assai utile nell'esame obbiettivo del saturnino perchè permetterebbe la dimostrazione delle alterazioni obbiettive sopra ricordate. È probabile che queste alterazioni siano dovute a fenomeni irritativi causati dal piombo sulla mucosa, ma dobbiamo tenere presente che il canale digerente specialmente nelle sue sezioni basse è un importante organo escretore, ragione per cui le alterazioni andrebbero ricondotte a questo doppio meccanismo di assorbimento e di escrezione. Anche il sistema arterioso dell'intestino è sicuramente colpito nel senso di un'irritazione dovuta all'impregnazione di piombo, più tardi nel senso di una sclerosi.

La sintomatologia può essere in rapporto con l'una o con l'altra di queste cause. L'analisi della casistica ci fa credere che nei nostri ammalati la sintomatologia dolorosa, specie durante le coliche addominali è da mettere in rapporto sia con il danno direttamente esercitato sulla mucosa dal tossico ingerito, sia con l'azione escretrice dell'intestino. Le ricerche sperimentali nell'animale per spiegare se prevalga l'uno o l'altro meccanismo non portano a risultati decisivi perchè la constatata comparsa (Weyrauch) di disturbi addominali in animali avvelenati per via inalatoria può essere in rapporto col fatto che una gran parte del piombo arrivato nei bronchi, viene riportato in faringe e di qui inghiottito. Non sono ancora del tutto conosciute le modalità della distribuzione di questa impregnazione nelle diverse parti dell'intestino: si può tuttavia presumere che questa impregnazione aumenti dal-

l'alto al basso e raggiunga il massimo nell'intestino crasso, per il più lungo permanere delle feci e per la maggiore intensità della funzione escretrice di questo segmento dell'intestino.

Nella nostra casistica le manifestazioni dolorose sono state in un primo tempo riferite dai pazienti alla regione epigastrica e poichè esse si sono quasi invariabilmente accompagnate ad anoressia, dispepsia, nausea, facilità al vomito, dobbiamo ritenerle espressione di sofferenze gastriche. Solo più tardi si manifestavano dolori riferibili a sezioni più basse del canale digerente verosimilmente in rapporto alla eliminazione del piombo attraverso la mucosa intestinale. Molti dei nostri protocolli illustrano questa successione di disturbi: sono particolarmente significativi i protocolli n. 12 e 13, nei quali è stata possibile determinare con maggiore esattezza la data di ingestione del piombo.

Tali dolori vengono localizzati nella maggioranza dei casi in corrispondenza del colon ascendente e del trasverso e talora sono circoscritti alla regione periombellicale, in maniera così tipica da farci segnalare questi fatti come un dato di valore diagnostico.

In circa un terzo dei malati ricoverati, la sintomatologia ha assunto il tipico comportamento della colica saturnina, con localizzazione dolorosa accessuale assai intensa particolarmente alla regione ombellicale, ventre e barca, flessione delle gambe sulle coscie e delle coscie sul bacino, e particolare espressione dolorosa della fisionomia, vomito.

Nella nostra casistica figurano assai raramente irradiazioni dolorose. In numerosi casi si è verificato un moderato aumento della pressione arteriosa rispetto ai valori riscontrati abituali in seguito (v. casi n. 85, n. 45, n. 2, n. 6) nei quali si sono verificate elevazioni pressorie di 20-30 mm. durante le coliche.

Non è mancato in nessuno dei nostri casi un aumento della secrezione salivare accompagnata dalla sensazione di un particolare sapore che i malati definivano per lo più come amarognolo, espressione della eliminazione del piombo attraverso le ghiandole salivari.

In tutti i casi, sia in quelli ricoverati che in quelli visitati ambulatoriamente, *l'orletto gengivale* si è osservato come un sintomo assolutamente costante: pur dimostrando nella sua epoca di comparsa, nelle sue localizzazioni e nella sua intensità variazioni da caso a caso. L'intensità dell'orletto gengivale è stata solo fino a un certo punto proporzionale alla gravità dell'intossicazione, ad esempio nel caso n. 67 (Tas. Pieranna), venuto come si disse a morte, l'orletto era sottile e mancante ad alcuni denti.

Nei trattati viene riferito che l'orletto gengivale si localizza di preferenza agli incisivi e ai canini, secondo alcuni con preferenza agli incisivi inferiori e ai denti cariati. Nella nostra casistica questa localizzazione non si è dimostrata la più frequente, in quanto l'orletto fu trovato variamente distribuito, per lo più interessando tutti i denti, ma qualche volta elettivamente i soli incisivi, come nei casi 69, 76, 5, 12, ecc., altre volte i soli premolari, caso 73, senza che fosse possibile ricondurre la detta distribuzione ad una causa sicura.

In alcuni casi l'orletto ha raggiunto una intensità veramente insolita come nel caso n. 75 e nel n. 83. Anche in casi, in cui in seguito a processi morbosi era restata una piccola parte di dente fuori del'alveolo, si è osservato, alla periferia di questo, l'orletto come nel caso n. 75.

Il segno di Burton si dimostra quindi anche in questa modalità di avvelenamento della massima importanza analogamente a quanto è conosciuto nell'avvelenamento cronico nel quale esso è (Biondi) « uno dei segni più preziosi dell'incipiente intossicazione ». Possiamo anzi dire di più, cioè che spesso *a causa della sua precocità di comparsa acquista valore anche maggiore nell'avvelenamento subacuto*, come abbiamo potuto riscontrare in alcuni dei nostri ammalati, in cui fu notato già alla distanza di 5-6 giorni dall'inizio dei disturbi. Nella nostra casistica si è dimostrato rarissimo il sintomo osservato da Biondi nelle forme croniche di un orletto rosso violaceo che precede in ordine di tempo quello bruno.

In una piccola minoranza dei nostri casi (n. 4, 13), anche qui fra i più gravi, abbiamo osservato presenza di *macchie pigmentate*, color bruno ardesiaco, sulla mucosa orale particolarmente all'altezza dei molari e premolari, evenienza già ben nota nella patologia del saturnismo. In un caso (n. 84) hanno assunto l'aspetto di piccole punteggiature del detto colore.

In alcuni casi, in cui l'intossicazione presentava una particolare intensità (caso n. 76 e 60), insieme ad un orletto molto evidente si è manifestata una importante gengivite con tumefazione della mucosa. Stomatite e gengiviti vengono da alcuni autori (Teleky) ritenute presenti solo in casi di avvelenamenti gravissimi od acuti, da altri invece è stata anche rilevata l'esistenza di tali alterazioni nel saturnismo cronico, conseguenti a disturbi nutritivi e a fatti irritativi della gengiva.

Un sintomo, che in base alle osservazioni della nostra casistica, riteniamo di notevole importanza in questa modalità di avvelenamento, è costituito dalla comparsa di *disturbi subiettivi a carico dell'istmo delle fauci*, che vengono descritti da alcuni ammalati come senso di costrizione, da altri come dolore urente, da altri ancora come dovuti alla presenza di una tumefazione disturbante la deglutizione (v. casi n. 16, 17, 20, 37, 38, 39, 47, 53, 56, 59, 60, 66, 70, 76, 77, 81, 84, 13, 14 e con particolare intensità nel caso n. 5).

Crediamo che tale sintomo possa essere ascritto all'interessamento delle ghiandole salivari specie delle sottomascellari. Nei nostri ammalati mentre la più attenta esplorazione delle tonsille e dell'istmo delle fauci non rilevava alcun dato patologico, è stato possibile, in quasi tutti i casi in cui questo sintomo era presente, constatare la tumefazione qualche volta dolorosa delle ghiandole sottomascellari.

Non ci consta che tale sintomatologia subiettiva finora descritta in secondo piano come elemento trascurabile nel saturnismo, abbia assunto l'importanza raggiunta nei nostri avvelenati, mentre è nota (Rénon, Létron) la possibilità che la parotide e le sottolinguali partecipino al processo. In nessuno dei nostri casi si sono rilevati disturbi importanti delle parotidi.

Quasi costantemente abbiamo rilevato quel particolare fetore metallico dolciastro dell'*alito*, già ben noto dalle descrizioni degli autori.

Come abbiamo già notato, lo *stomaco* dà segni precocemente di importanti disturbi, quali l'anoressia, la dispepsia, facilità alla nausea e anche al vomito. La sintomatologia dolorosa riguardo allo stomaco è stata dianzi illustrata.

Nei pazienti ricoverati abbiamo rivolta particolare attenzione alle prove della funzionalità gastrica in vista delle alterazioni descritte a questo riguardo

nel quadro dell'avvelenamento cronico. Dagli autori vien dato come caratteristico il reperto di una ipersecrezione con iperacidità nei primi stadi dell'avvelenamento a cui succede più tardi uno stadio di acloridria con scarsa o assente formazione di muco. Alcuni Autori (Ménétrier, Kussmaul e Meyer) hanno descritto l'eventualità di gastriti simili a quelle alcooliche e più tardi una sclerosi della mucosa gastrica.

Nella nostra casistica i reperti osservati non hanno un comportamento costante: per lo più abbiamo rilevato una deficienza della secrezione cloridrica. Nella totalità dei casi abbiamo osservato assenza di ristagno alimentare a digiuno, nel liquido prelevato, sempre a digiuno, assenza di acido cloridrico con acidità totale scarsissima (come risulta dai casi n. 12, 5, 84, 84, 82, 81, 68 e 45); in qualche raro ammalato presenza di quantità notevole di contenuto gastrico con reflusso biliare (casi n. 4 e n. 2), solo raramente presenza di muco (casi n. 20 e n. 1). La funzionalità gastrica saggiata con pasto di Ewald si è comportata con ipocloridria e comparsa tardiva di acido cloridrico (casi n. 12, 20, 2, 5, 84, 81, 68, 45), tempo di svuotamento normale (casi n. 12, 20, 2, 1, 83, 45), acidità totale in cifre piuttosto scarse (casi n. 12, 20, 2, 1, 5, 84, 81, 68). In altri casi ancora la tardiva comparsa di acido cloridrico dopo 90' dal pasto presenta valori piuttosto elevati (casi n. 4, 83, 84).

Questi nostri risultati si accordano con quelli a cui è pervenuto Seitz in estese ricerche su saturnini cronici, mentre Gutzeit ha trovato iperacidità in 8 casi su 15 esaminati e solo in 5 ipocloridria o achilia. Possiamo anche confermare che non esiste alcun rapporto tra il chimismo gastrico e il grado di anemia.

In parecchi dei nostri ammalati l'iniezione di istamina ha fatto salire i valori di acido cloridrico a cifre notevolmente alte, tale il caso n. 2 che in un primo pasto era completamente achilico dopo 60', l'ac. cloridrico compariva in cifre modeste dopo 75': questo individuo saggiato due giorni dopo con pasto Ewald + istamina si comportò come un ipercloridrico dopo 15': HCl 45, ac. tot. 60; dopo 30': HCl 55, ac. tot. 75. Un nuovo esame praticato con colazione con brodo Liebig dà ugualmente cifre elevate.

Solo una minoranza si sono comportati come normali (caso n. 69).

In nessuno dei nostri ammalati abbiamo osservato processi ulcerativi gastrici o duodenali, eventualità che sarebbe relativamente frequente secondo Alvazzi, Schiff, ecc. nel saturnismo cronico.

All'esame radiologico dello stomaco non reperti patologici.

Nei nostri ammalati è quasi costante la facilità alla nausea, frequentemente conati di vomito con emissione di materiale alimentare. Questi sintomi hanno una certa proporzionalità con l'intensità del quadro tossico.

Non particolari rilievi da ricordare a carico del tenue, solo eccezionalmente a carico del duodeno è stata riscontrata un'immagine radiologica di uno spasmo costante (caso n. 2).

A carico dell'*intestino crasso* abbiamo riscontrato i segni più importanti; cioè accessi dolorosi di tipo nettamente colico, spesso gorgoglio ileo-cecale con netta dolenzia specie dell'ascendens, solo raramente con la pressione durante l'accesso doloroso diminuiva il dolore (evenienza segnalata da Naegeli). Come abbiamo già detto la stipsi è stata quasi sempre presente, solo in una minoranza, nella quale il quadro clinico ha avuto una particolare benignità si sono verificate scariche diarroiche le quali hanno facilitata l'espulsione del

tossico (v. prot. 2, 53, 54, 56, 59, 60, 61, 62, 65, 68, 70, 85, 13). In qualcuno di questi casi al periodo diarroico è successo un periodo di stipsi.

L'insieme del quadro clinico caratterizzato dalla sintomatologia dolorosa a tipo colico, dalla ostinata stitichezza che si è dimostrata sensibile solo alla somministrazione di antispastici, la inefficacia dei purganti e dei clisteri ci inducono a pensare a uno stato di spasmo della muscolatura liscia, che anche secondo recenti studi di Riesenfeld Hirschberg costituisce il sintomo cardinale dell'avvelenamento da piombo. È però molto giusta la considerazione che non è ammissibile uno stato di contrazione così duratura (nei nostri casi si tratta anche di 7-10 giorni di chiusura dell'alvo, v. prot. 45, 6, 76, ecc.) per cui non può essere esclusa la possibilità che si tratti di una eccitazione dello splancnico intestinale che è un nervo inibitore dell'intestino.

Ricordiamo qui che nell'avvelenamento sperimentale da piombo sono state dimostrate alterazioni dei gangli celiachi specie nel senso di lesioni regressive delle cellule ed involuzione sclerotica dei gangli (Caccuri).

In questo senso deporrebbero alcuni reperti radiologici (casi n. 83, 85) di atonia del colon prossimale. Nei casi accompagnatisi a stipsi l'apertura dell'alvo che è stata possibile ottenere con preparati spasmolitici, ha permesso l'evacuazione di imponenti quantità di materiale fecale, di consistenza poltacea senza muco.

Fegato - Ittero. — In una buona parte dei nostri ammalati abbiamo rilevato un aumento del fegato il cui margine debordante, non aumentato di consistenza, era talora dolente alla pressione ed in modo particolare nei casi n. 45, 59, 68, 69, 74, 77, 82, 85, 13.

In tutti i colpiti dal vasto avvelenamento si riscontra la presenza di *ittero*, di intensità notevolmente diversa da caso a caso. L'ittero si manifesta con uno speciale carattere del pallore che assume una sfumatura che sta fra il grigio e il dorato, che imprime al *colorito* degli ammalati un aspetto assolutamente peculiare.

A questo particolare colorito dei pazienti crediamo di dover annettere un notevole valore sintomatologico a causa della sua costanza nella nostra casistica, mentre nella intossicazione cronica esso è variamente valutato dai vari autori, poichè accanto ad alcuni (Teleky, Schmidt) che ne sostengono l'importanza, vi sono altri non meno autorevoli (Biondi) che non annettono a questa speciale tonalità del colorito uno speciale valore.

L'*ittero* è in quasi tutti i casi ben visibile alle sclere che assumono una tinta più o meno decisamente gialla.

In tutti i casi in cui è stato possibile praticare le ricerche, i saggi dell'*ittero ematico* sono risultati positivi. I reperti sono risultati sensibilmente uniformi nel senso di una costante negatività della reazione diretta alla lettura immediata, mentre a distanza di qualche ora (per lo più 1-4) si è osservata la comparsa della caratteristica reazione al diazonio. I limiti di questa oscillano tra mmgr. 0,6 (caso n. 70) e mmgr. 2 (casi n. 45, 4, 83, 76, 78, 74) fino a mmgr. 2,5 (caso n. 12).

La reazione della bilirubina indiretta dopo estrazione alcoolica è stata sempre positiva, pronta, in limiti un po' più vasti e in ciascun caso sempre a titolo sensibilmente più elevato che non per la diretta, mmgr. 0,6 (caso n. 20), mmgr. 0,7 (caso n. 70), mmgr. 0,8 (caso n. 71), mmgr. 2 (casi n. 6,

81, 82, 6), mmgr. 2,1 (casi n. 74, 75, 13), mmgr. 2,4 (casi n. 7, 83, 4, 47), mmgr. 2,5 (casi n. 85), mmgr. 2,6 (casi n. 45, 12), mmgr. 2,9 (caso n. 3).

L'intensità dell'ittero, sia cutaneo che ematico, si è dimostrata sensibilmente proporzionale con la gravità del quadro clinico.

Questi risultati ci inducono a credere, come dianzi abbiamo accennato, che si tratti di un ittero a genesi mista, epatotossica ed emolitica, tendendosi a riconoscere alla reazione diretta ritardata il significato di ittero legato a lesioni cellulari del fegato mentre la reazione indiretta è notoriamente espressione di ittero emolitico.

La possibilità di ittero nel corso di avvelenamenti cronici piuttosto gravi è stata descritta da Lewin, che ha raccolto in proposito 10 casi nei quali era positiva la reazione indiretta della bilirubina nel sangue ed esisteva urobilinuria senza coluria.

Nei nostri ammalati la componente epato-cellulare è stata certamente importante: nel caso della bambina Tas. Pieranna (caso n. 79), l'unica deceduta in Clinica, l'esame istologico del fegato ha dimostrato la presenza di diffuse e intense alterazioni del parenchima epatico sotto forma di infiltrazione e degenerazione torbida e grassa d'alto grado.

Negli avvelenamenti cronici sono state descritte alterazioni del fegato con subittero, ingrandimento dell'organo e della milza in 16 su 64 casi esaminati da Zadek.

La differenza dei valori ottenuti fra la determinazione quantitativa della bilirubina a reazione diretta e a reazione indiretta che sta a rappresentare fino ad un certo punto l'intensità dell'emolisi, trova del resto una conferma nello studio del ricambio emoglobinico nei nostri pazienti, nei quali l'eliminazione della bilina urinaria e quella fecale raggiunge sempre delle cifre piuttosto elevate.

Negli intossicati cronici da piombo al di fuori del periodo delle coliche è stata già dimostrata un'eliminazione elevata di bilirubina di origine emolitica. (Omeljanovitsch Pavlenko).

La *resistenza globulare* saggiata in vitro ha dato dei valori che rientrano nella normalità.

Apparato cardiovascolare. — A carico dell'apparato circolatorio abbiamo riscontrato nei nostri ammalati, al di fuori del periodo doloroso, valori pressori piuttosto bassi, fatti che ci sembrano d'accordo con la debolezza miocardica di cui esistevano segni in quasi tutti gli ammalati, evenienza già segnalata negli avvelenati cronici da Schnitter, ma sopratutto con una diminuzione della massa del sangue circolante, come del resto l'esperimento animale sembra mettere chiaramente in evidenza. Intendiamo riferirci alle recenti interessanti ricerche condotte nel Laboratorio di Morpurgo da E. Vigliani il quale ha osservato in cavie, nelle quali provocava un avvelenamento subacuto con sali di piombo per via orale, una diminuzione della quantità di sangue circolante oltre che dei globuli rossi e dell'emoglobina che va riferito ad un'aumentata distruzione di globuli rossi, forse associata ad una diminuita formazione di essi.

In un certo numero dei nostri malati, durante gli accessi si sono verificati innalzamenti della pressione arteriosa, qualche volta abbastanza notevoli, che scomparivano con la cessazione dei dolori (casi n. 5, 6, 45).

A carico del cuore è stata trovata abbastanza frequentemente una particolare velatura del primo tono, con presenza qualche volta di leggero soffio inorganico.

Nella nostra casistica lo studio della morfologia, della pressione e della resistenza dei capillari, che è stato condotto dal dott. Bassi, ha dimostrato la presenza di anse esili, pressione piuttosto bassa (6-7 cc. H_2O), resistenza capillare alquanto aumentata, mentre la permeabilità si è dimostrata anch'essa aumentata.

Reni. — Abbiamo rivolto una particolare attenzione allo studio della *funzione urinaria.* La densità spontanea dell'urina nella generalità degli ammalati non si discosta da cifre fisiologiche.

In quasi tutti gli intossicati è stata rilevabile presenza di albumina costantemente in lievi quantità (in un solo caso 1 ‰, n. 64): si è notata urobilinuria quasi sempre presente in quantità variabili; solo in pochi casi (prot. n. 75, 13) sono stati dimostrati pigmenti biliari. Lo studio del sedimento ha permesso di rilevare in una minoranza di casi (casi n. 74, 81, 7, 17) la presenza di cilindri e di altri segni di sofferenza del parenchima renale; un reperto che si è verificato quasi costantemente è la presenza di leucociti in quantità mai molto elevata.

Nei casi ricoverati è parso opportuno saggiare la funzionalità renale mediante le prove della concentrazione e della diluizione, sia nel periodo acuto, con alcune ovvie limitazioni per quanto riguarda la prima, che dopo la cessazione del periodo di acuzie.

Alla prova del carico idrico la funzione di diluizione risultò meno compromessa, mentre la concentrazione massima ottenuta col carico salino non raggiunse che cifre molto modeste sì da permettere di parlare di ipostenuria. Nei casi n. 76, 6, 46, 74 questo deficit si è dimostrato particolarmente marcato. Nelle prove della diluizione le pesate sistematiche non hanno rilevato tendenza a ritenzione di acqua in nessuno dei casi esaminati. L'alterazione della funzione urinaria non si è dimostrata tale da determinare modificazioni della chimica del sangue, come è stato rilevato dalla determinazione dell'azoto incoagulabile nel siero di sangue, praticata nei casi più gravi e a funzione renale più compromessa essendo sempre risultati valori nei limiti normali.

Sangue. — Le *alterazioni ematologiche* si sono dimostrate nella nostra casistica, come era da attendersi, presenti in tutti i casi e di notevole intensità.

Si tratta costantemente di stati di ipoemia marcata con riduzione pressochè proporzionale del tasso emoglobinico e del numero di emazie circolanti sì da risultarne valori globulari vicini all'unità, in cui le cifre più basse sono rappresentate dai prot. n. 76, 45, 3, 12 con valori di globuli rossi e di Hb rispettivamente 2.160.000 e 55; 2.100.000 e 55; 2.400.000 e 39; 2.400.000 e 44.

Il grado dell'ipoemia è stato trovato particolarmente grave nei casi a sintomatologia clinica più marcata, senza però un costante rapporto con essa.

A carico della *serie rossa* le alterazioni sono le seguenti: *anisocitosi* in ogni caso distinta con allargamento della formula eritrocitometrica per presenza di elementi del diametro di 5,6-9,10 micron. In qualche caso si sono osservati dei microciti ipercromici. *Poichilocitosi* per lo più scarsa con forme a pera, qualche volta ad ellissi. *Policromasia* notevolmente intensa, maggior-

mente marcata nei casi più gravi di avvelenamento: qualche volta nettamente distribuita agli elementi più grandi.

Il tasso di *granulofilociti* determinato con la conta diretta nella camera di Bürker previa diluizione in liquido isotonico addizionato a brillant-cresylblau si è dimostrato in tutti i nostri casi aumentato fino a un certo punto in proporzione diretta con l'intensità del quadro clinico. Si tratta di valori aggirantisi tra il 20 e il 200 per mille (più marcati nei casi n. 3, 5, 76, 23, 77).

I valori più bassi, in ogni modo superiori a quelli fisiologici, si sono trovati nelle forme cliniche meno accentuate, come nei casi n. 84, 47, 17.

Un aumento di granulofilociti nei lavoratori di piombo, anche senza segni di avvelenamento è stato già descritto da Autori americani (Friedlander, Diedemer); come pure in esperimenti su conigli (Ergoroff, Abramsom).

Questa granulofilocitosi deve essere certamente in rapporto con una modificazione che si viene a determinare nella immissione in circolo degli elementi neoformati dal midollo come del resto è provato dalla presenza nel sangue periferico di eritroblasti: fatti che possono essere espressione di aumento dei processi eritrogenerativi; aumento che non può essere molto accentuato a causa della moderata elevazione del ricambio emoglobinico e della mancanza di documenti dimostrabili di notevolmente aumentata emolisi (prove in vitro della resistenza globulare, anche previa lavatura dei globuli) e dal fatto che questi stati anemici sono stati riscontrati resistenti ai più svariati trattamenti stimolatori della eritropoiesi.

Gli *eritroblasti*, presenti in maggior quantità negli individui più colpiti, non sono in numero porporzionale alla intensità della reazione granulofilamentosa. Questi elementi reperibili in diversi stadi di maturazione presentano assai spesso granulazioni basofile.

La presenza di *emazie con punteggiature basofile*, che abbiamo potuto osservare nella quasi totalità dei casi, si è dimostrata un segno costante, precoce e sensibilissimo dell'intossicazione. Le granulazioni sono talora contenute prevalentemente in elementi policromasici, altre volte in emazie microcitiche. Il loro numero è in diretto rapporto con l'intensità del quadro tossico e raggiunge la cifra più alta nel periodo più grave dell'avvelenamento.

La diminuzione e la scomparsa delle emazie punteggiate dal sangue circolante è stata abbastanza rapida (alcune settimane) dopo l'allontanamento degli ammalati dalla causa tossica.

La costanza della presenza di granulazioni basofile nei nostri ammalati ci permette di ritenere questo sintomo come *assolutamente importante nell'avvelenamento subacuto*, mentre come è noto, esso può mancare (Biondi) anche in casi di saturnismo cronico conclamato.

È stato eccezionale il reperto di anelli di Cabot e di corpi di Jolly che furono ritrovati rispettivamente i primi nel caso n. 47 e i secondi nel n. 6.

Le alterazioni della *serie bianca* sono sovratutto di ordine qualitativo. Numericamente abbiamo notato tendenza moderata a valori leucopenici (casi n. 1, 46, 75, 76) e particolarmente nel caso n. 81, nel quale i valori del ricovero (2600) sono saliti a raggiungere cifre normali (8000).

In numero elevato dei casi abbiamo trovato una *linfocitosi* (elementi piccoli e medi) particolarmente elevata nel caso n. 17, ragguardevole nei casi n. 47, 48, 54, 70, 14, 20, 3, 24, modesta nei casi n. 23, 35, 37, 49, 56, 59, 73, 77, 84, 5, 16, 4, 1, 7, 9, 10. Alla linfocitosi, secondo le recenti ricerche di

Kost e di Baader, spetterebbe l'importanza di sintomo precoce di saturnismo. Possiamo conservare nell'avvelenamento subacuto l'importanza di questo segno, che si è dimostrato presente nella maggioranza dei casi osservati nel primo periodo di malattia.

In una minoranza dei casi esiste *monocitosi*, qualche volta associata alla linfocitosi (casi n. 3, 5, 16, 35, 48), qualche volta isolata (casi n. 6, 13, 30, 31, 45, 46, 68, 76), tanto da non poter attribuire ad essa un particolare valore diagnostico, come del resto è noto per il saturnismo cronico. Il comportamento degli *eosinofili* non ha dimostrato nulla di particolare, mentre nel saturnismo cronico specie nel periodo iniziale questi elementi si dimostrerebbero aumentati (Vigliani E.).

Come ancora rileveremo in seguito a proposito dei tentativi terapeutici, questi stati anemici hanno dimostrato una notevole tendenza alla stazionarietà che è stata particolarmente spiccata nei casi più gravi (n. 76, 85, 14 ed altri).

La *velocità* di *sedimentazione* ricercata in 21 casi, è stata trovata normale in 4; dei rimanenti: per lo più moderatamente elevata in 12; decisamente elevata (K. > 20 in 4; elevatissima in un solo caso.

Dobbiamo subito dire a chiarimento di questo fatto, che la nostra casistica riguarda individui senza eccezione anemici, per quanto la V. S. non abbia dimostrato rapporto proporzionale con l'intensità dell'anemia, e neppure del tutto con le alterazioni della regolazione termica.

N. del caso	Sesso	Età	Temperatura	Gl. rossi (milioni)	V. S.
16	m.	50	Apirettico	3,9	21-108
2	m.	22	37°,3 - 37°,4	3,4	5-89
17	f.	44	Apirettica	4,09	6-86
20	m.	68	Apirettico	2 69	14-91
23	f.	25	37°,1 - 37°,3	3,11	19-107
45	m.	42	Apirettico	2.41	11-109
6	m.	16	Apirettico	2.8	2.5-84
46	m.	6	Apirettico	2,99	2,5-53
47	f.	9	Apirettica	3,6	12-110
68	m.	68	Apirettico	3,15	10,7-109
69	m.	42	Apirettico	4,10	11,7-91
74	m.	66	37°	2,45	11-128
75	f.	60	Apirettica	3,2	43,5-133
76	m.	39	37°,3	2,17	23,5-139
81	m.	32	37°,1 - 37°,4	3,32	24-130
82	f.	32	Apirettica	2,97	16-37
83	m.	29	Apirettico	2,7	17-122
81	f.	19	Apirettica	3,49	17,5-116
85	m.	20	Apirettico	3,74	13,5-108
12	m.	37	37°,2	2,19	15,5-116
13	m.	30	Apirettico	3,62	26,5-125

Per queste ragioni il fenomeno ci sembra degno di un particolare rilievo. Secondo alcuni nel saturnismo cronico si ha un'accelerazione della V. S. (Schnitter e Paris, Fujta), che non sarebbe costante secondo altri (Gelmeen). In un recente studio di Vigliani e Olivetti la V. S. è stata trovata accelerata in una percentuale piuttosto alta (25,4 %) di lavoratori di piombo, fatto che troverebbe base sperimentale in ricerche compiute in intossicazioni sperimentali nella cavia (Vigliani), per quanto in questo senso non vi sia perfetto accordo (Bossal).

Nei nostri intossicati la V. S. fu trovata accelerata (K > 10) nel 71,5 % dei casi: la più elevata percentuale deve essere riferita al diverso tipo dell'intossicazione della nostra casistica, che in alcuni ammalati ha avuto un decorso quasi acuto.

In numerosi casi è stata praticata la *reazione di Wassermann* in vista della relativa frequenza con cui questa sarebbe positiva secondo alcuni Autori nel saturnismo. Nei nostri ammalati è sempre stata negativa, anche nei casi, nei quali l'interessamento del fegato, sia per la tumefazione apprezzabile dell'organo, sia per il tasso di bilirubina, era certamente rilevante.

Alcuni dei nostri intossicati, saggiati nella regolazione del ricambio della *glicemia*, sia a digiuno che dopo carico di glucosio, hanno dimostrato un certo disordine in questa regolazione sotto forma di curve ritardate dopo somministrazione orale di glucosio e galattosio, e di comportamento patologico della curva glicemica dopo iniezione in vena di galattosio.

Il tasso di *azoto residuo* nel sangue fu trovato normale.

L'avvelenamento ha anche colpito due donne in stato di gravidanza: l'una all'ottavo mese (caso n. 77), nella quale la gestazione è stata condotta regolarmente a termine con nascita di un bimbo di peso normale, regolarmente conformato, che presentava all'esame ematologico solo un leggero grado di anemia con notevole granulofilocitosi (caso n. 78). Il bambino non presentò fatti convulsivi di sorta nonostante la più attenta osservazione, convulsioni che sarebbero, nel saturnismo cronico secondo Rennet particolarmente frequenti. Nella nostra casistica figura ancora un altro caso di gravidanza (caso n. 7 Guid. Maria) in terzo mese, nel quale la gestazione continuò regolarmente. Per quanto si tratti di solo due osservazioni di donne gestanti tuttavia il rilievo di normalità del decorso delle gravidanze si presenta interessante data la frequenza segnalata dalle statistiche (Paul, Legge, Lewin, Teleky, Koelsch, Baader, ecc.) di aborti, parti precoci, nati morti in saturnini cronici. Sono anche stati dimostrati come cause di questi disturbi della gravidanza alterazioni dei vasi della placenta ricordati da Lewin. Nel nostro caso l'esame istologico della placenta non ha rilevato alterazioni vasali di sorta.

A carico delle *ghiandole sessuali* nella nostra casistica non figura nessun disordine significativo. Non disturbi mestruali, non segni particolari a carico del testicolo, nè impotenza, evenienze descritte come frequenti nell'intossicazione cronica (Posner, Starkenstein). In questa, come è noto, dalla scuola di Devoto e recentemente da Ferrannini è stata dimostrata un'azione dannosa sulle ghiandole sessuali nelle quali il metallo è capace (Cesa Bianchi) di determinare un'azione sclerosante.

Sistema nervoso. — Nella nostra casistica l'interessamento del sistema nervoso è stato scarsissimo, però un sintomo che ci ha subito colpito è quello

di una particolare apatia dei pazienti con torpore psichico e diminuzione della memoria: questo insieme di sintomi è pure descritto come frequente nel saturnismo cronico (Rawkin).

La ricerca sistematica della debolezza degli estensori è stata trovata positiva in tre soli casi (n. 1, 77, 82).

Nel caso n. 85 mentre mancavano alterazioni significative nel campo radiale, fu trovata una formula elettrica degli estensori (n. cubitale) invertita con contrazione poco pronta.

Nel caso n. 8 si è osservata durante la degenza in Clinica la comparsa improvvisa di disturbi psichici caratterizzata da negativismo, idee fisse e alternative di agitazione motoria con depressione del sensorio, fatti che si sono dileguati in pochi giorni. La eventualità di questi disturbi è già conosciuta nel saturnismo acuto (Rawkin).

La cefalea è accusata solo eccezionalmente dai nostri pazienti (casi n. 46 e n. 47).

È da notare il caso n. 47 particolarmente significativo nei riguardi della partecipazione del sistema nervoso, per la quale ragione ne diamo qui i tratti salienti:

V. Gina (caso n. 47), di anni 9, ha incominciato a notare disturbi ai primi di ottobre con perdita dell'appetito e astenia. Successivamente pallore e tenue ittero. Verso il 25 di ottobre comparve cefalea frontale che si mantenne intensa nei giorni successivi, senza febbre. La sera del 27 la cefalea si fece intensissima, con perdita della coscienza e pare movimenti convulsivi generalizzati particolarmente nell'ambito del facciale. In quel giorno anche mal di gola. Ricovera la sera del 27 ottobre.

È una bimba gracile, pallida, con netto subittero alle sclere. Il capo che è spontaneamente dolente particolarmente al vertice è però mobile in tutte le direzioni, senza segni di aumentato tono dei muscoli della nuca. La pressione nei punti di emergenza dei nervi cranici è indifferente. Non alterazioni delle rime palpebrali, nè dei movimenti dell'occhio, nè dei riflessi pupillari. Lievissimo orletto appena apprezzabile al secondo premolare e al primo molare di destra. Apparato respiratorio e circolatorio normale. Addome trattabile e indolente. Organi ipocondriaci in limiti. Integrità dei riflessi, della sensibilità, e della motilità segmentaria degli arti del tronco e del capo. Al ricovero la bimba accusa cefalea e lieve dolore di gola. L'ispezione del faringe rileva modesto arrossamento. La diuresi è di quantità normale; D. 1021. Albuminuria e urobilinuria evidenti; qualche leucocita nel sedimento.

Pressione art.: sist. 105, diast. 70.

Nel *sangue* modesta anemia: gl. r. 3,6, Hb. 65 (gr. 9 %), v. gl. 0,90, granulofilociti 5 ‰. Discreta aniso- e poichilocitosi; 0,5 eritroblasti basofili ogni 100 elementi bianchi, qualche emazia con anello di Cabot, emazie con punteggiature basofile non molto numerose (++); gl. b. 5600, linfocitosi relativa (n. 53, e. 4, l. 48, m. 5).

Resistenza globulare: media 0,36, mn. 0,30.

V. S.: leggermente aumentata (12-110).

Bilirubinemia: R. D. pronta, negativa, ritardata mmgr. 1; R. I. pronta mmgr. 2,4; R. di Wassermann ed equivalenti negative.

L'esame oftalmologico permette di rilevare un particolare comportamento del campo visivo consistente in un maggiore restringimento per il bleu nei confronti del rosso limitato a qualche settore.

Alla prova della sete ipostenuria (da 1010 a 1021).

La bimba è andata notevolmente migliorando, la cefalea è rapidamente scomparsa, soltanto si è mantenuta un po' astenica, ed è potuta essere dimessa in migliorate condizioni ematologiche: gl. r. 4,07, Hb. 61, v. gl. 0,76, granulofilociti 35.000 (8 ‰).

È importante il fatto che già abbiamo riferito, che la madre e la sorellina erano venute prima della nostra osservazione rapidamente a morte per forma eclamptica e per forma meningoencefalitica di saturnismo acuto.

Nel caso n. 84 è stato trovato un particolare torpore dei riflessi.

Nel caso n. 83 evidente dermografismo rosso; nel caso n. 85 stria ischemica assai intensa. In un caso si è notato una notevole diminuzione della sensibilità vibratoria.

Relativamente rare nella nostra casistica i *dolori artralgici e mialgici* descritti dagli Autori nel corso del saturnismo: abbiamo potuto assodarne il ricordo nell'anamnesi solo in cinque casi (n. 55, 57, 59, 66, 85).

Alterazioni della *regolazione termica* in complesso rare, e nel senso di modeste elevazioni non superanti i cinque decimi, ma che possono trovare la loro spiegazione nello stato anemico.

In tutti i pazienti ricoverati con la cortese collaborazione della locale Clinica Oculistica abbiamo ricercato eventuali variazioni della *funzione visiva*. Nel 30 % dei casi esaminati tra i più intensamente colpiti fu trovato un restringimento del campo visivo con inversione della visione per i colori (casi n. 67, 81, 12, 2, 17, 24). Gli ammalati accusavano una leggera diminuzione del « visus » sotto forma di leggero annebbiamento. In un caso (n. 17) scotoma centrale per il rosso. Nei nostri avvelenati non si è osservata paralisi dei muscoli oculari neppure nell'ambito del nervo oculomotore, nè papilla da stasi, ne nevrite, nè atrofia neuritica del nervo ottico, disturbi rilevati con notevole frequenza nell'avvelenamento cronico. Anche nei casi in cui l'interessamento renale era più marcato mancavano segni di retinite albuminurica.

La *terapia* adottata nei nostri ammalati è stata naturalmente diversa in rapporto alla varia sintomatologia presentata da caso a caso. Ci siamo preoccupati in primo luogo di favorire l'eliminazione del piombo presente nell'intestino, specie nei casi ad alvo stitico o chiuso da più giorni, evenienza che si è verificata assai frequentemente nella nostra casistica. I purganti sia salini che oleosi si sono dimostrati praticamente inefficaci anche somministrati a dosi elevate. Le rettoclisi praticate sistematicamente nei nostri ammalati hanno avuto un effetto pressochè nullo.

Ci siamo naturalmente astenuti dalla somministrazione di purganti salini nel periodo dei dolori colici, durante i quali è dimostrata l'utilità di favorire piuttosto la fissazione del metallo. A questo scopo abbiamo in alcuni casi attutato, seguendo le indicazioni di Teleky e Schretzenmayr sulla base di recenti ricerche americane una dieta ricca di calcio, essendo noto che la fissazione e la eliminazione del piombo si comportano parallelamente al ricambio del calcio, nel senso che l'alimentazione ricca di calcio favorirebbe la fissazione del piombo e viceversa. In alcuni casi durante le coliche abbiamo praticato l'introduzione per via endovenosa di sali di calcio, che secondo Bauer, Salter e Aub, manifestano favorevole influenza sulla peristalsi e sui dolori colici. I nostri tentativi in questo senso sono completamente falliti.

Sempre nei riguardi della terapia della sintomatologia dolorosa abbiamo in alcuni casi (n. 5, 69) praticato l'introduzione in vena a dosi crescenti da gr. 0,6 a gr. 1 di tiosolfato di sodio, consigliati da Engel. Anche questo tentativo si è dimostrato del tutto inefficace.

L'introduzione contemporanea di cloridrato di acetilcolina e di prostigmina l'una per via endomuscolare e l'altra endovenosa, si è dimostrata, in numero elevato di casi fra quelli trattati a questo modo e precisamente nei casi n. 2, 68, 76, 83, 5, un provvedimento di notevole utilità nei riguardi della stipsi. Abbiamo potuto ottenere più volte l'apertura dell'alvo con un clistere, praticato dopo l'iniezione. Solo in un caso l'effetto è stato nullo.

La direzione terapeutica che ci è parsa più logica, e dalla quale abbiamo ottenuti i migliori risultati, è quella della introduzione di antispastici. Fra questi abbiamo osservato discreti effetti dalla associazione di papaverina e di atropina, sia sola che combinata con la morfina. Fra le sostanze spasmolitiche sperimentate, i migliori effetti li abbiamo ottenuti dal nuovo preparato di Knoll, l'Octinum, che qualche volta inefficace per somministrazione orale, ha manifestato azione sedativa sui dolori e benefica sulla stipsi dopo la somministrazione endovenosa.

Del resto anche la bellafolina ed il pantropal sono stati utilmente impiegati in portatori di sintomatologia meno intensa. Con l'intento di favorire l'eliminazione del piombo dall'organismo abbiamo tentato la somministrazione di preparati iodici, (terapia che trova la sua base scientifica negli studi di Pouchet, confermati da Biondi, i quali trovano che la somministrazione di ioduri di sodio e di potassio favoriscono la mobilizzazione del metallo), che nei nostri casi ha sembrato affrettare la ripresa delle condizioni dei pazienti.

Nei riguardi dell'alimentazione abbiamo cercato durante il periodo dei dolori colici di somministrare dieta alcalina (latte, legumi) ricca di calcio. Viceversa nel periodo della convalescenza allo scopo di favorire la mobilizzazione e la eliminazione del metallo, abbiamo somministrato diete prevalentemente acidosiche (carne), e povere di calcio basandoci a questo riguardo sulle ricerche di Aub, Fairhall, Minot, Reznikow, Litzner e Pometta. Il fondamento di questa terapia starebbe nella constatazione che il piombo fissato dagli organi specie dalle ossa non causa disturbi importanti, i quali sono invece originati dalla sua mobilizzazione.

Esistendo nei nostri ammalati più gravi dei segni sicuri di una marcata partecipazione del parenchima epatico abbiamo creduto opportuno in questi di tentare la cosidetta dieta di protezione del fegato secondo Umber; la glucosio-insulino-terapia, non ottenendo anche con dosi relativamente alte (20-30 U. di insulina, 50-100 gr. di glucosio) vantaggi apprezzabili.

Davanti a quadri anemici manifestanti una così spiccata tendenza alla stazionarietà, è parso logico tentare una stimolazione delle eritropoiesi con preparati iniettabili di fegato, trovando la somministrazione orale ostacolo nella dispepsia dei pazienti. Nei tre casi trattati a questo modo abbiamo potuto persuaderci della inutilità di detta terapia, in quanto l'unico fenomeno osservato è stato un effimero aumento dei granulofilociti circolanti, non accompagnato da ripresa dei valori numerici dei globuli rossi e dell'emometria.

*
* *

Quali insegnamenti ci offre lo studio clinico di questo vasto avvelenamento subacuto da piombo?

Questa occasione ci ha permesso di studiare nei suoi aspetti clinici una modalità di avvelenamento assai scarsamente conosciuta e che si differenzia sia dall'intossicazione acuta da sali solubili di piombo che dall'altra eventualità, più comune e frequente nella pratica, l'avvelenamento cronico professionale.

Le nostre osservazioni ci permettono di precisare il quadro clinico dell'avvelenamento subacuto da piombo, quadro che è caratterizzato soprattutto da alcuni elementi diagnostici che assumono in questa modalità di avvelena-

mento un'importanza del tutto predominante. Questi elementi sono costituiti dallo speciale *colorito* dei malati che assumono una tinta giallo-pallida con sfumatura grigiastra della cute accompagnata da subittero alle sclere; dall'*ittero*, che sulla base delle ricerche praticate si dimostra di natura mista, epatotossica ed emolitica ed è assolutamente costante nella casistica; dal reperto di *emazie con punteggiature basofile*, sintomo presente in tutti i nostri casi; dalla *sintomatologia gastroenterica* (anoressia, dispepsia, dolori epigastrici e successivamente mediogastrici, stipsi nella grande maggioranza dei casi, nella minoranza dei casi più lievi, diarrea). Una nota peculiare è costituita da una speciale partecipazione delle ghiandole salivari con scialorrea e sapore amaro in bocca e spesso con uno speciale senso di costrizione alle fauci; dal particolare senso di *astenia*, accusato dai malati che appare superiore a quanto importerebbe il grado dello stato anemico; dall'*orletto gengivale*, talvolta assai precoce nella sua comparsa, variamente distribuito e variamente intenso, ma sempre presente.

Ad un'altra serie di sintomi che nel nostro avvelenamento si sono rilevati meno significativi crediamo di potere annettere un'importanza solo secondaria, e cioè a carico del sangue aniso-microcitosi, policromasia, granulofilocitosi, presenza di elementi rossi nucleati, linfocitosi, aumento della velocità di sedimentazione degli eritrociti, presenza di pigmentazioni della mucosa orale, anomalie del campo visivo, albuminuria, ipostenuria.

Come si vede, si tratta di una serie di sintomi che sono già più o meno parzialmente noti nella patologia del saturnismo sia nell'avvelenamento acuto che cronico; *il lato interessante di queste nostre osservazioni è costituito dall'avere potuto precisare la particolare fisionomia clinica dell'avvelenamento subacuto nel quale l'ittero, lo speciale colorito, la costanza di granulazioni basofile acquistano il valore di sintomi cardinali dell'avvelenamento.*

Fra l'avvelenamento acuto da piombo — evenienza rara, ma già ben conosciuta — ed il saturnismo cronico professionale, già completamente individuato nella sua sintomatologia e nel suo decorso, l'avvelenamento subacuto di cui abbiamo ora illustrata una vasta casistica si viene a profilare con un quadro sintomatologico suo proprio. Questa modalità di avvelenamento riveste un particolare interesse, perchè nei suoi gradi meno intensi si presenta sotto l'aspetto di un quadro sintomatologico che può far pensare a situazioni morbose del tutto diverse. Infatti la prima casistica affluita in Clinica era costituita da contadini, che avevano dovuto sospendere il lavoro dopo un periodo di vari giorni di astenia associata ad anoressia e dispepsia con modici dolori epigastrici, ai quali si era unito dopo breve tempo pallore intenso, in parecchi subittero e talvolta lievi movimenti termici. All'esame obbiettivo assenza di altri sintomi oltre l'ittero e il pallore, se si eccettua in qualche caso lievissima epato- e splenomegalia.

Come si vede si trattava di una sintomatologia che poteva far pensare nella più parte dei casi ad un ittero catarrale, in altri genericamente ad un'anemia secondaria, ed in altri ancora ad un processo di gastroenterite subacuta, mancando del tutto sia l'orletto gengivale che i dolori colici, i quali soltanto più tardi imprimono al quadro morboso una impronta sospetta di avvelenamento da metallo pesante. Sintomi non costanti figurano anche in questo periodo il vomito e la stipsi, lo speciale sapore amaro in bocca uniti a scialorrea e, nel 40 % dei casi, un senso di costrizione alle fauci, venendosi così a polarizzare la sintomatologia attorno al canale gastroenterico.

Desideriamo sottolineare questa modalità di presentarsi dell'intossicazione al suo inizio, perchè, di fronte a una sintomatologia di tal genere, se il medico ha il sospetto che possa essere in causa un avvelenamento da metallo pesante può trovare nell'esame del sangue degli elementi se non del tutto decisivi, certamente indiziatori della intossicazione. Infatti nel sangue degli ammalati che abbiamo potuto esaminare in questo periodo esisteva oltre ai segni di una marcata anemia, ad alterazioni della forma e della grandezza degli eritrociti, alla presenza di emazie policromasiche e talvolta nucleate, ad aumento dei granulofilociti, costantemente il reperto di un numero più o meno elevato, ma sempre ragguardevole, di emazie con punteggiature basofile; elemento diagnostico che riveste nell'avvelenamento un'importanza assolutamente decisiva.

Non sono state notate alterazioni numeriche della serie bianca; frequentemente linfocitosi, più raramente monocitosi.

Successivamente il quadro morboso va assumendo delle note così peculiari da renderlo di riconoscimento relativamente facile. Gli elementi diagnostici essenziali del quadro morboso in periodo di stato sono rappresentati dallo speciale colorito, dall'ittero, dalle alterazioni ematologiche, dall'orletto gengivale, dagli accessi dolorosi colici. Il colorito acquista una speciale tonalità fra il pallido, l'itterico e il grigiastro ed imprime una nota distintiva all'ammalato. L'ittero più o meno intenso si dimostra in parte epatogeno da alterazioni tossiche del parenchima e in parte emolitico (prove di Van den Bergh a reazione indiretta e diretta ritardata a titolo elevato). I saggi del ricambio emoglobinico rilevano un certo esaltamento con aumentata eliminazione del bilinogeno urinario e della bilina fecale. Resistenza globulare normale. Velocità di sedimentazione degli eritrociti nettamente accelerata. Un segno diagnostico importante, se non precoce, si dimostra l'orletto gengivale, come pure non mancano quasi mai scialorrea, alito fetido e speciale sapore in bocca, mentre è rara la comparsa di macchie pigmentate alla mucosa orale. Esistono segni di leggero deficit secretorio all'esame della funzionalità gastrica; in qualche caso con ipercloridria tardiva. Pressione arteriosa tendente a valori piuttosto bassi, ad eccezione dei periodi dolorosi. All'esame capillariscopico: anse capillari sottili; tono capillare normale, resistenza aumentata. È già manifesta a questo punto una certa sofferenza renale. Infatti l'esame della funzionalità renale dimostra un sintomo importante, costituito da albuminuria per lo più moderata associata a ipostenuria di grado più o meno marcato. È notevole che il sistema nervoso non ha dimostrato in questa modalità di avvelenamento che una scarsa partecipazione: molto raramente debolezza degli estensori, inversione della formula elettrica e anomalie della visione dei colori con inversione del campo visivo per questi. In un solo caso alterazioni del tono psichico ed affettivo.

*
**

Per quello che riguarda il *tempo di comparsa della sintomatologia in rapporto all'assunzione del tossico*, è stata rivolta particolare attenzione alla raccolta dei dati anamnestici circa la data dell'inizio della consumazione del pane e delle farine provenienti dalla macinatura incriminata. Per quanto i dati così raccolti offrano qualche incertezza a causa del ricordo non sempre preciso degli ammalati, si è potuto tuttavia assodare che in genere questo periodo si aggira da pochi giorni ad 1-2 settimane, ed è da notare che nella

casistica la durata del detto periodo è certamente in rapporto con la quantità del tossico ingerito, variabile da caso a caso nei diversi campioni di farina.

Il decorso dell'intossicazione è stato assai vario in rapporto evidentemente alla quantità del tossico ingerito ed a fattori costituzionali e condizionali. Nella grande maggioranza dei casi (81 %) la sintomatologia è stata lieve ed ha determinato solo una certa diminuzione della capacità lavorativa; nel 15 % invece ha avuto un carattere così intenso (astenia grave, anemia profonda, ecc.) da costringere gli ammalati a ricoverare in Clinica per un periodo di una-tre settimane: solo in una minoranza, 4 % della casistica, l'intossicazione ha avuto un andamento decisamente grave.

Lo stato anemico ha mostrato una spiccata tendenza alla stazionarietà, come pure è persistita abbastanza a lungo la *grave minorazione organica* dominata dal senso di *astenia* generale e più particolarmente muscolare, mentre l'ittero nella maggior parte dei casi è andato diminuendo come han dimostrato i dosaggi della bilirubina nel siero. Per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa, questa è andata gradualmente attenuandosi, pur non mancando l'osservazione di alcuni ammalati particolarmente gravi, nei quali le crisi dolorose hanno manifestato tendenza a recidivare anche dopo periodi abbastanza lunghi di quiete.

In prosieguo di tempo si è osservato un lento e graduale ritorno a condizioni di salute pressochè normali con ripristino dell'efficienza lavorativa e della normalità dei valori ematologici. La scomparsa delle granulazioni basofile, per quanto graduale, si verifica in media nel corso di 2-4 settimane.

Nei malati in cui la funzione di concentrazione urinaria si era dimostrata fortemente alterata si è potuto constatare la persistenza di disturbi nello stesso senso.

La casistica sarà ulteriormente seguita a causa del notevole interesse che presentano questi postumi dell'intossicazione.

RIASSUNTO.

Gli autori tracciano il quadro clinico dell'intossicazione subacuta da piombo quale hanno potuto osservare e studiare in un vasto avvelenamento collettivo di origine alimentare. I rilievi più significativi che ne emergono sono rappresentati dalla particolare fisionomia clinica che acquista l'avvelenamento nel quale l'ittero, lo speciale colorito, la costanza di granulazioni basofile nelle emazie, la peculiare sintomatologia gastroenterica costituiscono un complesso abbastanza caratteristico e proprio di questa modalità dell'avvelenamento, finora scarsamente conosciuta e poco studiata.

BIBLIOGRAFIA.

Riportiamo qui solo i lavori direttamente consultati, riguardando la quasi totalità del materiale bibliografico gli avvelenamenti cronici professionali da piombo ed i problemi diagnostici e profilattici ad essi legati. Esistono inoltre delle moderne complete monografie sul saturnismo, come quelle di:

C. Lewin. *Die Klinik der Bleivergiftung*. Ergebn. d. inn. Med., Bd. 35, 1929.

P. Schmidt e F. Weyrauch. *Ueber die Diagnostik der Bleivergiftung im Lichte moderner Forschung*. Jena, Fischer, 1933.

Iovo e Vigliani. *Le intossicazioni da piombo*. Rassegna Previd. Sociale, 21, 1934.

Aub. The Harvey Lectures, 1928-29.

Aub, Fairhall, Minot, Reznikoff. Lead poisoning The Williams a. Wilkins Comp., Baltimora, 1926.

BAADER. Zeitschr. ärztl. Fortbild., n. 6, 1928. *Gewerbe Krankheiten*. Urban e Shwartzemberg, Berlin, 1932.
BASS. Deutsch. Med. Woch., pag. 1165, 1933.
BAUER, SALTER e AUB. Journ. of Amer Med. Ass., vol. 96, pag. 1216, 1931.
BIONDI. Atti del V Congr. Naz. Med. Lav., Firenze, 1922.
CACCURI. Rif. Med., pag. 1168, 1929.
CHAJES. La Clin. Mod. di KLEMPERER, vol VII, pag. 120.
DEVOTO. Il lavoro, n. 6, 7, 1911.
ENGEL. Reichesges. bl., pag. 269, 1927.
ERGOROFF e ABRAMSON. Zeitschr. physik. Ther., 1929, Bd. 36, pag. 81; rec. Kongresszentralbl. inn. Med., Bd. 53, pag. 300.
FERRANNINI. IV Réun. Comun. intern. Malad. prof., Lyon, 1929.
FONTANA A. e STROZZI. Giorn. di Clin. Med., vol. 14, 1933.
FRIEDLANDER e WIEDEMER. Arch. int. Med., vol. 44, pag. 209, 1929.
GUTZEIT. Münch. Med. Woch., pag. 1623, 1928.
KOST. Arch. Gewerbepath., vol. 4, pag. 42, 1932.
KRUSE e FISCHER. Deutsch. Med. Woch., pag. 1814, 1930.
LEGGE u. GOADBY. *Bleivergiftung u. Bleiaufname*. Berlin, Springer, 1921.
LEHMANN. *Die deutsche Bleifarbenindustrie vom Standpunkte der Hygiene*. Berlin, Springer, 1925.
LEWIN. Deutsch. Med. Woch., pag. 125, 1928.
LITZNER e WEYNRAUCH. Med. Klin., pag. 13 e 381, 1933.
OMELJANOVITSCH PAVLENKO. Zeitschr. Hyg., Bd. 110, pag. 348.
PEIPERS. Deutsch. Med. Woch., pag. 254, 1933.
POMETTA. Schweiz. Med. Woch., pag. 353, 1932.
RAWKIN. Zeitschr. Neurol., Bd. 136, pag. 720, 1931.
RIESENFELD-HIRSCHBERG. Med. Klin., pag. 1280, 1929.
SEITZ. Arch. of Hyg., 109, pag. 199, 1933 e Med. Welt, 1932.
SCHNITTER. Münch. Med. Woch., pag. 151, 1929.
SCHRETZENMAYR. Deutsch. Med. Woch., n. 42, pag. 1601, 1933.
SCHUMM. Klin. Woch., pag. 1574, 1926.
STAEMMLER. Ibid., pag. 1210, 1929.
TELEKY. Münch. Med. Woch., pag. 1228, 1928 e 1931.
VIGLIANI. Rass. Med. appl. Lav. Ind., pag. 40, 1932.
ID. Ibid., n. 2, 1934.
VIGLIANI e OLIVETTI. Ibid., 6, 1932.
WEYRAUCH. Med. Klin., pag. 1123, 1932.
ZADEK. Deutsch. Med. Woch., pag. 1336, 1929.

III.

ISTITUTO DI SEMEIOTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. GIUSEPPE BASTIANELLI.

Determinazione di triptofano nel siero.

Dott. GIUSEPPE LAZZARO, aiuto.

In normali e in molti malati, specialmente di cirrosi del fegato abbiamo determinato il contenuto di proteine nel plasma e abbiamo fatto la reazione di Takata-Ara (modificazione Jezler). I risultati sono riferiti in altre pubblicazioni.

Le nostre determinazioni hanno confermato che nella cirrosi del fegato il quoziente albumine: globuline è sempre modificato — si ha costantemente aumento relativo e assoluto della frazione globuline totali e diminuizione delle albumine —. In tutti i nostri malati di cirrosi la reazione di Takata è stata sempre positiva. Risulta dalle nostre osservazioni che l'esito positivo della

reazione di Takata non è dovuto solamente all'aumento della frazione globuline totali. In diverse malattie abbiamo osservato aumento assoluto delle globuline totali fino ad inversione del rapporto A/G, ma con reazione di Takata negativa.

Jezler e Mezey hanno trovato che ad ogni reazione di Takata positiva nel siero — e secondo Jezler la reazione è positiva quando la frazione globuline è aumentata — corrisponde una concentrazione di triptofano nel siero aumentata. Poichè questi Autori non hanno determinato contemporaneamente nei loro malati il quoziente albumine-globuline era da studiare se l'aumento della concentrazione di triptofano nel siero si verifica solo nei casi in cui la reazione di Takata è positiva o anche in quelle malattie in cui il rapporto A/G è modificato, ma la reazione di Takata è negativa.

Abbiamo perciò determinato nei nostri malati anche il contenuto di triptofano nel siero.

È noto che le albumine e globuline del siero hanno contenuto diverso di triptofano. Sono stati dati valori diversi secondo i ricercatori e i molti metodi usati. Tra gli altri Fürth e Dische hanno trovato un contenuto di triptofano di 3,1 % nelle globuline e 1,2 % nelle albumine, Folin e Looney di 2,28 % nelle sieroglobuline, Ohlsson, Nordh e Swaetichin con il metodo di May e Rose, di 1 % nelle albumine e circa 5 % nelle globuline, Lustig e Haas di circa 2,2 % nelle globuline totali. Con il metodo colorimetrico di Fürth e Dische, Fischer e Weiss hanno trovato che le sieroglobuline totali dell'uomo contengono 3,9 %, le sieroalbumine totali 1,4 % di triptofano.

Il metodo seguito da questi Autori per la determinazione quantitativa del triptofano si basa sulla reazione di colore, trovata da Voisenet, che consiste in una colorazione violetta di una soluzione contenente triptofano se si aggiunge acido cloridrico in eccesso ed una traccia di formaldeide in presenza di nitrito di sodio o di potassio. Fürth e Nobel, Fürth e Lieben, Fürth e Dische, modificando la tecnica, hanno proposto un metodo colorimetrico che permette di dimostrare il triptofano direttamente nel siero. Fischer e Weiss si sono serviti di questo metodo, la cui tecnica è stata in alcuni punti modificata.

In una serie di ricerche Fischer ha trovato nel siero di 60 normali valori di triptofano tra 1,7 e 2,6 % delle proteine totali: valori superiori a 2,8 % si debbono considerare patologici (Fischer).

In 15 di 51 determinazioni Fischer e Weiss hanno trovato aumento di triptofano fino a 6,6 % — tra questi un caso di ascesso polmonare, un caso di cirrosi del fegato, otto casi di forme tardive di lues —. La ricerca del triptofano libero nel siero di questi casi fu negativa, per cui Fischer e Weiss ritennero dapprima che l'aumento di triptofano nel siero era spiegabile solo con l'aumento delle globuline.

Jezler e Mezey hanno determinato con il metodo di Fürth e Dische il contenuto di triptofano nel siero di 100 malati delle malattie più diverse e hanno fatto negli stessi malati la reazione di Takata. Nei malati con reazione di Takata negativa la concentrazione di triptofano nel siero variava tra 1,5 e 2,8 %, con un valore medio di 2,2 %. In 19 casi sicuri di cirrosi di Laennec (molti controlli di autopsia) con reazione di Takata positiva hanno trovato che il contenuto di triptofano del siero è sempre aumentato. Il valore più alto trovato è stato 6,58 %, valore medio 3,7 %. È interessante l'osservazione di un caso di ittero parenchimatoso grave con esito in guarigione. Reazione di Takata posi-

tiva, triptofano 4,65-5,58, con l'inizio del miglioramento 3,62. In base ai risultati delle loro determinazioni gli Autori ritengono di potere concludere che si può fare diagnosi di cirrosi del fegato solo se si trova nel sangue un'aumentata concentrazione di triptofano. Jezler e Mezey non hanno fatto nei loro malati la determinazione quantitativa delle proteine: la concentrazione percento è stata calcolata, ammettendo con Fischer un contenuto medio di 7,6 % di proteine totali.

K. Lang con il metodo di Fürth e Dische ha trovato nei normali valori di triptofano da 1,9 fino a 2,7 %. Inoltre ha determinato il contenuto di triptofano in un grande numero di sieri patologici e ha paragonato i valori con il contenuto del siero in albumine e globuline determinate gravimetricamente. Ha trovato che il contenuto di triptofano trovato non corrisponde nel 50 % dei casi al valore calcolato dal quoziente A/G, inoltre ha osservato « valori impossibili di triptofano ».

Anche Barone ha determinato il contenuto di triptofano nel siero e in altri liquidi organici, servendosi del metodo di Fürth e Dische. Ha osservato che il contenuto di triptofano varia in rapporto al contenuto proteico e aumenta col maggiore contenuto in globuline, ma senza presentare con queste un parallelismo proporzionale. Non crede quindi, che la determinazione del triptofano possa costituire un indice sicuro del quoziente proteico.

I valori molto alti di triptofano non si possono finora spiegare. L'aumento della frazione globuline non può spiegare i valori superiori a 3,9 % (metodo di Fürth e Dische, analisi di Fischer). È stato Fischer che in lavori successivi ha fatto notare che anche se in un plasma tutte le proteine fossero costituite dalla frazione globuline il contenuto di triptofano non dovrebbe superare 3,9%. Fischer e Weiss, Jezle e Mezey, poi Fischer, Lang e altri hanno trovato in alcune delle loro determinazioni valori molto superiori. Fischer ritenne in un primo tempo che i valori di triptofano di 2,8-3,9 % erano spiegabili con un aumento delle globuline, per i valori più alti — fino a 6,5 % ammise che la composizione chimica delle proteine era modificata. Ohlsson, che ha fatto le determinazioni con il metodo di May e Rose mai ha trovato valori così alti, per cui ritiene che il metodo dia risultati più attendibili.

Recentemente Fischer e Blankenstein hanno ripreso lo studio del contenuto in triptofano delle proteine. Questi Autori hanno determinato in 7 sieri normali e 2 patologici il contenuto delle diverse quote, che costituiscono le frazioni albumine e globuline. Il risultato più interessante è che in condizioni patologiche le quattro frazioni delle globuline non sono aumentate nella stessa proporzione, quello che è modificato quindi, è la ripartizione quantitativa delle singole frazioni. Le determinazioni del triptofano nelle frazioni separate dei 7 sieri normali hanno mostrato che è la euglobulina 1, che ha il più alto contenuto in triptofano (3,22 %). Questo non basta a spiegare i valori molto aumentati di triptofano che non dovrebbe essere superiore a 3,22 % anche nel caso inverosimile che tutte le proteine del siero fossero costituite da euglobulina 1. Inoltre nello stesso siero la determinazione diretta e la determinazione nelle singole quote hanno dato risultati diversi. Secondo le osservazioni di Fischer e Blankenstein la causa di questa differenza nei risultati dipende dalla diversa intensità della reazione di Voisenet per la diversa alcalescenza dei mezzi di soluzione adoperati (nel caso della determinazione diretta del siero NaOH n/10, nella determinazione nelle frazioni separate KOH 30 %).

Per queste ragioni non si può attribuire valore assoluto ai valori di triptofano ottenuti nella precedente serie delle loro ricerche e di quelle degli altri Autori, ma se si mantengono esattamente costanti le reazioni, il metodo è adatto per dimostrare differenze relative nel contenuto di triptofano, direttamente dimostrabile nel siero.

Abbiamo determinato il contenuto di triptofano nel siero di malati di cirrosi di Laennec e di malattie diverse e nello stesso tempo abbiamo fatto in questi malati la determinazione delle proteine totali e delle frazioni albumine e globuline e in molti la reazione di Takata.

Per la determinazione del triptofano abbiamo seguito il metodo di Fürth e Dische, modificato da Fischer e Weiss. Le particolarità di tecnica si trovano nei lavori originali. Abbiamo scelto questo metodo, malgrado sia stato da molti criticato, perchè è il più generalmente usato e perchè sembra che dia i risultati più attendibili ed anche perchè le determinazioni del triptofano nel siero dei malati sono state fatte per la maggior parte con questo metodo. Anche gli altri metodi (metodo di Folin e Denis, di Onslow, di May e Rose ecc.) sono stati criticati (vedi Mitchell).

Per le ragioni precedentemente ricordate si deve fare attenzione nella preparazione della soluzione standard di caseina (5 gr. di caseina purissima di Hammarsten, sciolti in 100 cc. di NaOH n/10) ed è assolutamente necessario che l'acido cloridrico adoperato abbia esattamente peso specifico di 1,16. Nei sieri molto itterici la comparazione al colorimetro è qualche volta difficile anche se si adoperano filtri bleu.

I nostri risultati sono i seguenti. Abbiamo determinato il contenuto di proteine del plasma in 12 uomini normali (medici e studenti di medicina). Il contenuto medio di triptofano ottenuto nei nostri casi (vedi tabella 1) è 2,32 % delle proteine totali — il percento è stato trovato, calcolandolo per ogni singola determinazione dal valore trovato di proteine totali — con variazioni tra 2,01 e 2,60 %. I nostri risultati sono molto vicini a quelli di Fischer e Weiss per cui possiamo concludere con Fischer che valori superiori a 2,8 % si debbono considerare patologici.

TABELLA I.

Nome	Rapporto A/G	Tripotfano %
L. G.	1,59	2,60
D. A.	1,79	2,58
G. C.	1,90	2,37
G. F.	1,88	2.37
M. G.	2,06	2,04
S. A.	2,13	2,21
D. G.	1,89	2,38
T. G.	1,78	2,63
T. A.	2,21	2,01
E. U.	2,02	2,14
A. G.	2,15	2,10
E. A.	1,95	2,12

Abbiamo determinato il contenuto di triptofano nel siero di 19 casi diversi di cirrosi di Laennec — molti controlli di autopsia — . I risultati sono riportati nella tabella 2. Nella stessa tabella è riportato il risultato della reazione di Takata e il rapporto A/G.

TABELLA II.

Numero	Nome	Reazione di Takata	Rapporto A/G	Triptofano %
1	S. A.	++	0,37	4,93
2	S. A.	++	0,23	5,02
2	M. L.	++	0,30	4,31
3	R. L.	+	0,81	3,55
	R. L.	++	0,69	3,58
4	P. C.	++	0,47	4,35
5	C. M.	++	0,60	3,81
6	F. C.	++	0,55	4,06
7	G. A.	++	0,84	4,20
		++	0,73	3,63
8	A. L.	++	0,61	3,98
9	N. C.	++	0,46	4,05
10	D. E.	—	1,34	2,83
11	C. L.	++	0,82	5,03
12	F. C.	++	0,75	3,48
13	C. A.	+	0,63	3,58
14	C. G.	++	0,40	4,25
15	M. L.	+	1,17	3,16
16	M. C.	++	0,46	3,74
17	A. A.	++	0,82	3,06
18	S. N.	++	0,43	4,08
19	T. A.	++	0,78	2,87

Nei nostri casi di cirrosi di Laennec con reazione di Takata positiva e rapporto A/G inferiore a 1, il contenuto percento di triptofano è stato in ogni caso superiore al valore di 2,8 %. Il valore massimo trovato è stato di 5,03 %, il valore minimo 2,83 %. La media di 22 determinazioni in 19 malati diversi è stata di 3,88 %. Valori inferiori a 3 % abbiamo trovato solo in 2 casi. È da notare — tabella 2, n. 10 — che in questo malato la reazione di Takata è stata negativa, rapporto A/G 1,34. Il malato era in buone condizioni, ascite scarsa, non edemi, l'ultima paracentesi era stata fatta un anno prima. In 10 determinazioni valori di triptofano tra 3 e 4 %, in 8 tra 4 e 5 %, in 2 superiore a 5 %.

Il contenuto di proteine totali è stato molto diverso da caso a caso (tra 4,97 e 7,74 %). Albumine diminuite (valore sempre inferiore al minimo normale), in tutti i malati il contenuto di globuline percento è stato superiore al conte-

nuto di albumine. Oltre questo aumento relativo vi era anche aumento assoluto delle globuline, oltre il limite massimo normale (gr. 2,69 %).

Abbiamo determinato il contenuto di triptofano anche in altre malattie del fegato; ittero catarrale, malattia di Weil, colecistite ecc. Solo in due casi di ittero catarrale con reazione di Takata positiva nello stadio acuto della malattia, il contenuto di triptofano era superiore al massimo normale: 3 %-3,30 %. Nella convalescenza: 2,62-2,78 %.

Inoltre abbiamo determinato il triptofano in 50 malati di malattie diverse — anemia perniciosa, ulcera gastrica e duodenale, diabete mellito, febbre tifoide, malaria, febbre melitense, polmonite, nefrite cronica ecc. In tutti questi casi: reazione di Takata negativa — il contenuto di triptofano è stato quasi sempre inferiore al valore massimo normale.

È interessante fare notare, come per la reazione di Takata, che il contenuto di triptofano del siero è stato in questi malati nei limiti normali, anche quando il rapporto A/G era molto spostato o finanche invertito.

Nella tabella 3 riportiamo alcuni esempi. Solo in un caso di febbre tifoide ed in uno di febbre melitense il contenuto di triptofano del siero superava di poco il massimo normale (2,81-3,01).

TABELLA III.

		Rapporto A/G	Reazione di Takata	Triptofano %
1	Polmonite crupale	0,84	—	2,75
2	Id.	0,96		2,17
3	Id.	1.02	—	2,35
4	Id.	1,18	—	2,22
5	Malaria	0,66	—	2,54
6	Id.	1,09	—	2,55
7	Id.	0,81	—	2,46
8	Id.	1,08	—	2,21
9	Id.	1,47	—	2,22
10	Ascesso polmonare	0,77	—	2,81
11	Febbre melitense	1,17	—	2,82
12	Febbre tifoide	0,82	—	3,01
13	Id.	1,33	—	2,39
14	Glomerulonefrite cron. diffusa	0,57	—	2,01
15	Id.	1,12	—	2,68

I nostri risultati nella cirrosi di Lennec confermano le osservazioni precedenti.

In tutti i nostri malati di cirrosi con reazione di Takata positiva abbiamo trovato il contenuto di triptofano del siero sempre aumentato fino al valore massimo di 5,03 %. In 10 determinazioni il contenuto di triptofano è stato superiore a 4. In questi malati il rapporto A/G è stato sempre inferiore a 1, in uno dei malati (triptofano % 5,02) il contenuto relativo di globuline è stato 81,38 % (proteine totali % 5,64, albumine % 1,04, globuline % 4,59).

Dalle nostre determinazioni è risultato che non in ogni caso in cui vi è inversione del rapporto A/G il contenuto di triptofano del siero è aumentato. Nelle nostre determinazioni abbiamo trovato forte aumento di triptofano del siero quasi esclusivamente nei casi di cirrosi di Laennec, negli stessi malati quindi, in cui la reazione di Takata è stata positiva. Anche in due casi di ittero catarrale con Takata positiva il triptofano del siero era aumentato. In malati di malattie diverse (vedi tabella 3) abbiamo veduto casi con rapporto A/G di 0,66-0,77-0,57, ma con reazione di Takata negativa e triptofano percento di 2,54-2,81-2,01 ecc. In tutti i casi riportati nella tabella 3 vi era aumento assoluto delle globuline totali, in qualche caso finanche superiore a 4 %, malgrado ciò la Takata è stata negativa ed il contenuto di triptofano nei limiti normali (1).

Le conclusioni che si possono ricavare sono identiche a quelle per la reazione di Takata. L'aumento della frazione globuline totali — aumento non solo relativo ma anche assoluto — non determina necessariamente nè l'esito positivo della reazione, nè l'aumento del contenuto di triptofano.

Indipendentemente dalle modificazioni del rapporto A/G abbiamo osservato aumento del triptofano del siero negli stessi casi in cui la reazione di Takata è stata positiva e questo si è verificato, nelle nostre determinazioni, in tutti i malati di cirrosi di Laennec e nel periodo acuto di alcuni itteri catarrali a decorso particolarmente grave.

Come hanno dimostrato le osservazioni già ricordate di Fischer e Blankenstein, il metodo di Fürth e Dische nelle determinazioni dirette sul siero, mette in evidenza solo differenze relative del contenuto di triptofano. La causa dei valori alti nei malati di cirrosi rimane perciò ancora non chiarita: certamente il solo aumento delle globuline totali non può spiegarli. Solo la determinazione diretta delle singole frazioni separate in questi sieri potrebbe portare a risultati più conclusivi.

Le determinazioni di Fischer e Weiss, che hanno trovato aumenti notevoli di triptofano oltre che nei casi di cirrosi del fegato anche in altre malattie mostrano che l'aumento della concentrazione di triptofano nel siero non è caratteristico della cirrosi di Laennec. È possibile solo concludere che con il metodo di Fürth e Dische nelle condizioni di tecnica già dette, il contenuto di triptofano è aumentato in ogni caso di cirrosi e che la sua determinazione può essere di aiuto nella diagnosi di questa malattia.

È interessante dal punto di vista pratico il parallelismo già ricordato tra aumento della concentrazione di triptofano del siero e esito positivo della reazione di Takata: in pratica quest'ultima reazione per la semplicità della sua tecnica è da preferire come metodo di ricerca clinica.

RIASSUNTO.

L'A. ha determinato il contenuto di triptofano nel siero di normali e di molti malati. Negli stessi malati ha fatto la reazione di Takata e determinato il contenuto di proteine nel plasma. Ha trovato in 19 casi di cirrosi di Laennec con reazione di Takata positiva costantemente aumento di triptofano del siero.

(1) Nel lavoro sulla reazione di Takata (*Policlinico*, Sez. Med., 1934) sono riportati in una delle tabelle 18 casi di malattie diverse con rapporto A/G spostato o anche invertito: in tutti questi casi abbiamo trovato sempre aumento assoluto delle globuline totali.

In 50 malati di malattie diverse con reazione di Takata negativa il contenuto di triptofano è stato quasi sempre nei limiti normali, anche quando il rapporto A/G era molto spostato o finanche invertito. Indipendentemente dalle modificazioni del rapporto A/G nei casi osservati dall'Autore, si è trovato aumento del contenuto di triptofano negli stessi casi in cui la reazione di Takata è stata positiva Quest'ultima reazione in pratica è da preferire come metodo di ricerca clinica.

LETTERATURA.

BARONE G. V. Sperimentale, f. III, 343, 1932.
FISCHER A. Z. klin. med., n. 110, 224, 1929.
FISCHER A. u. BLANKENSTEIN A. Biochem. Z., 220, 380, 1930; 224, 211, 1930; 228, 437, 1930; 231, 404, 1931.
FISCHER A. u. WEISS H. Z. exp. Med., 48, 111, 1926.
FOLIN a. LOONEY. J. Biol. Chem., 51, 421, 1922.
FÜRT O. u. DISCHE Z. Biochem. Z., 146, 275, 1924.
FÜRTH O. u. LIEBEN F. Ibid., 109, 124, 1920.
FÜRTH O. u. NOBEL E. Ibid., 109, 103, 1920.
JEZLER A. u. MEZEY K. Klin. Wschr., 28, 1926, 1931.
LANG K. NAUNYN. Schmiedebergs Arch., 145, 88, 1929.
LAZZARO G. Policlinico, Sez. Med., 1934.
LUSTIG B. u. HAAS P. Biochem. Z., 231, 472, 1931.
MITCHELL H. a. HAMILTON T. The biochemistry of the amin acids, New York, 1929.
OHLSSON E., NORDH G. u. SWAETICHIN T. Biochem. Z., 215, 443, 1929.

Roma, 1934 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier   C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLI | Roma, 1° Ottobre 1934 - XII | Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: prof. C. FRUGONI

Azione di alcuni ormoni e dei diuretici mercuriali sull'evoluzione del pomfo istaminico

Nota preventiva

per i dott.ri PIETRO STEFANUTTI ed ELIO JANTRIA.

Dei fenomeni originati nella cute umana dall'iniezione di piccole dosi di istamina, particolare importanza hanno alcuni che si svolgono a carico dei capillari cutanei e dei tessuti circostanti al punto d'iniezione.

Le piccole dosi d'istamina iniettate sottocute (1 mmgr.) od endovena (1/10 di mmgr.) provocano un arrossamento della superficie corporea particolarmente evidente al viso, collo, parte superiore del torace, ecc. ed un innalzamento della temperatura cutanea: questi fatti si possono produrre limitatamente alla zona di iniezione facendo l'iniezione intradermica ed usando dosi minime (Th. Lewis) (1); essi sono dovuti ad una dilatazione dei capillari e delle estremità vascolari arteriolari e venulari confinanti coi capillari. Per dosi maggiori si hanno invece due fenomeni su cui noi vogliamo qui richiamare l'attenzione, e che consistono nella formazione locale di un pomfo, se l'iniezione è stata fatta intradermica, nella diminuzione del plasma circolante con perdita di una frazione della sua quota ultrafiltrabile e di parte delle sue proteine se l'iniezione è stata fatta endovena usando dosi altissime, come emerge anche dagli studi di uno di noi ed ai quali rimandiamo (Stefanutti (2)).

(1) LEWIS TH. The vessels of the human skin and their response, 1927.

(2) STEFANUTTI P. Fisiologia e Medicina, a. V., f. 2, 1934; ID. Bioch. Zeitschr., v. 223, pag. 408, 1930.

Questi ultimi due fenomeni sono fondamentalmente legati allo stesso meccanismo di origine essendo entrambi dovuti all'aumento di permeabilità della parete dei capillari.

Il pomfo istaminico, come è noto, consiste in una rilevatezza della cute a contorni irregolari che a seconda della dose iniettata e della zona cutanea adoperata può avere il diametro da 1 a 4 cm. di consistenza duro-elastica, di aspetto pallido, ed è dovuto oltre che ad una anomala fuoriuscita di plasma dai capillari al ristagno del plasma trasudato negli interstizi tissulari.

L'intensità della reazione istaminica ed in particolare della durata del pomfo sarebbe secondo alcuni AA. indipendente dal tipo di pelle su cui si sperimenta, come p. e. allorchè si tratti della cute elastica di individui giovani o di quella atrofica di persone anziane (Lamson) (3). Th. Lewis (1) che sperimentò sulla cute di ammalati di « urticaria factitia » non trovò pure alcuna differenza coi normali. D'altra parte invece Ramirez e George (4) dimostrarono in asmatici bronchiali una reattività locale istaminica maggiore che nei normali e Rondelli (5), portando la ricerca su numerosi malati avrebbe trovato in seguito ad iniezione intradermica di 1/10 di mmgr. d'istamina, una reazione scarsa e talora fugace nei portatori di edema renale, cardiaco ed infiammatorio, nell'ipotensione e nell'ipertensione, nelle nefropatie, nelle malattie del ricambio con cute secca ed atrofica e nelle cachessie, mentre una reazione più intensa della norma avrebbe avuto nelle malattie febbrili e nei bambini e nei giovanetti con pelle trofica ed elastica.

Accanto a queste ricerche altre ne stanno che depongono per la possibilità che la reazione istaminica cutanea possa venir modificata oltre che per le particolari condizioni del soggetto per l'intervento di fattori estranei. Fra l'altro, numerosissimi lavori in questo campo esistono sull'azione svolta da sostanze ad effetto presuntivamente opposto a quello istaminico, sostanze ipertensive o vasocostrittrici come l'efetonina, l'ergotoxina, l'ergotamina ed ormoni come l'adrenalina e la pituitrina. Si esperimentò inoltre anche l'effetto di agenti chimici ad azione vasodilatatrice come la acetilcolina o anestetica sopra le terminazioni nervose come la cocaina, la novocaina, ecc.

Della vasta letteratura citiamo solo i lavori di Mogena e Fernandez (6) secondo i quali non si ha comparsa di pomfo se contemporaneamente ad 1 mmgr. di istamina si inietta sottocute 0,5 mmgr. di adrenalina, di Sollmann e Pilcher (7) per cui il pomfo già formato non verrebbe più influenzato dalla adrenalina successivamente iniettata: il rigonfiamento cutaneo, anzi, secondo questi AA. durerebbe più a lungo mentre una larga zona di cute circostante il pomfo diventerebbe pallida.

Lamson (3) non trovò varianti della reazione istaminica locale iniettando sottocute dosi di adrenalina (0,3 mmgr.) che pur agiscono terapeuticamente negli asmatici e nei malati di febbre da fieno. Solo dosi molto più forti ostacolano la formazione del pomfo e ne abbreviano la durata.

Th. Lewis (1) non osservò scomparsa dell'arrossamento cutaneo da iniezione di istamina iniettando adrenalina e pituitrina nella zona arrossata stessa, mentre iniettando istamina nella zona di cute preventivamente iniettata intradermicamente con adrenalina o pituitrina osservava scomparsa dei fatti di

(3) Lamson. Proc. Soc. exp. Biol., a. Med., 26, p. 611, 1929.
(4) Ramirez a. George. Med. J. a. Rec., 119, pag. 71, 1924.
(5) Rondelli. Minerva Med., 8, pag. 850, 1928.
(6) Mogena u. Fernandez. Arch. f. Verdgsk., 42, pag. 104, 1922.
(7) Sollmann a. Pilcher. J. of Pharmacol., 9, pag. 309, 1916.

vasocostrizione e pallore cutaneo locale causati dai due farmaci precitati: in questa zona anzi vedeva comparire una macchia centrale azzurra o rosa che rapidamente scompariva.

Citiamo inoltre le ricerche di Spor (8) sull'azione della pilocarpina e dell'acetilcolina, le quali mettevano in evidenza un rinforzo del pomfo da istamina.

Le esperienze ricordate e moltissime altre analoghe, che non citiamo per brevità, se ben si considera furono tutte volte a ricercare l'azione più o meno antagonista o collaterale a quella istaminica delle sostanze adoperate sopra la sola componente vasale del pomfo, trascurando quella che era la componente tissulare periferica al punto d'iniezione e la sorte del liquido d'edema trasudato dai vasi e formante materia fondamentale per la costituzione del pomfo stesso.

E' anche e principalmente a questi ultimi componenti del pomfo che noi rivolgemmo l'attenzione nelle ricerche di cui parte formano l'oggetto della presente nota, proponendoci di vedere se iniettando insieme con l'istamina intradermicamente altre sostanze, ad azione oltrecchè sul circolo sul ricambio idrico, si aveva una variazione di comportamento del pomfo che si potesse indurre ad una alterazione dei comuni rapporti fra tessuti cutanei e liquido trasudato.

Le sostanze da noi prese in esame vennero iniettate intradermicamente essendo state prima mescolate in dosi variabili con la soluzione di cloridrato d'istamina. La miscela era sempre tale che iniettandone 0,10 cc., venivano introdotti nel derma cc. 0,05 della soluzione all'1‰ di cloridrato di istamina.

Come punto di confronto si prese sempre un pomfo da sola istamina ad uguale dose, provocato nella stessa zona cutanea in cui si iniettavano le miscele di istamina ed altre sostanze (fu usata sempre la faccia anteriore della coscia di individui adulti con pelle a caratteri normali).

L'evoluzione del pomfo fu studiata, dall'inizio a totale scomparsa, con metodo grafico, riprendendone la figura sopra un vetrino portaoggetti e riportando la figura stessa in serie scalari di tempo su carta da disegno. Le figure annesse dimostrano chiaramente il metodo adoperato: in esse la altezza del pomfo è rappresentata approssimativamente dallo spessore della linea di contorno.

Vennero presi in esame due gruppi di sostanze e cioè: 1) ormoni ad azione presuntivamente antagonista all'istamina per il loro effetto vasocostrittore ed ipertensivo; 2) ormoni e sostanze la cui azione si esplica in particolar maniera sul ricambio idrico quali gli ormoni tiroidei, pancreatici timici ed i diuretici mercuriali. Riportiamo sinteticamente i risultati ottenuti.

Adrenalina: Sono state eseguite 3 serie di esperimenti.

Nella prima si sono fatte diverse miscele con dosi uguali di istamina pura (Imido Roche 0,4 cc.) più dosi scalari di adrenalina (Serono) (tra 0,4 e 0.01 cc.) riportando a volume costante con soluzione fisiologica.

Si è osservato che a misura che aumenta la dose di adrenalina, il pomfo si forma più piccolo, meno consistente e sollevato e scompare più rapidamente del normale, ottenuto, senza adrenalina, trasformandosi in un alone ischemico bianco. La reazione iperemica alla periferia del pomfo invece non varia; si assiste spesso alla formazione di una piccola macchia rosso-bluastra generalmente dopo 5-25', nel punto d'iniezione, macchia che è tanto più evidente

(8) Spor cit. da Feldberg. Histamin. Springer, Berlin, 1930.

quanto maggiore fu la dose di adrenalina iniettata. Questa macchia scompare dopo un paio d'ore.

Nella grafica N. 1 che qui riportiamo si è cercato di rendere evidente il diverso spessore del pomfo con tratti più o meno spessi, e la piccola macchia rosso-bluastra centrale con una linea punteggiata.

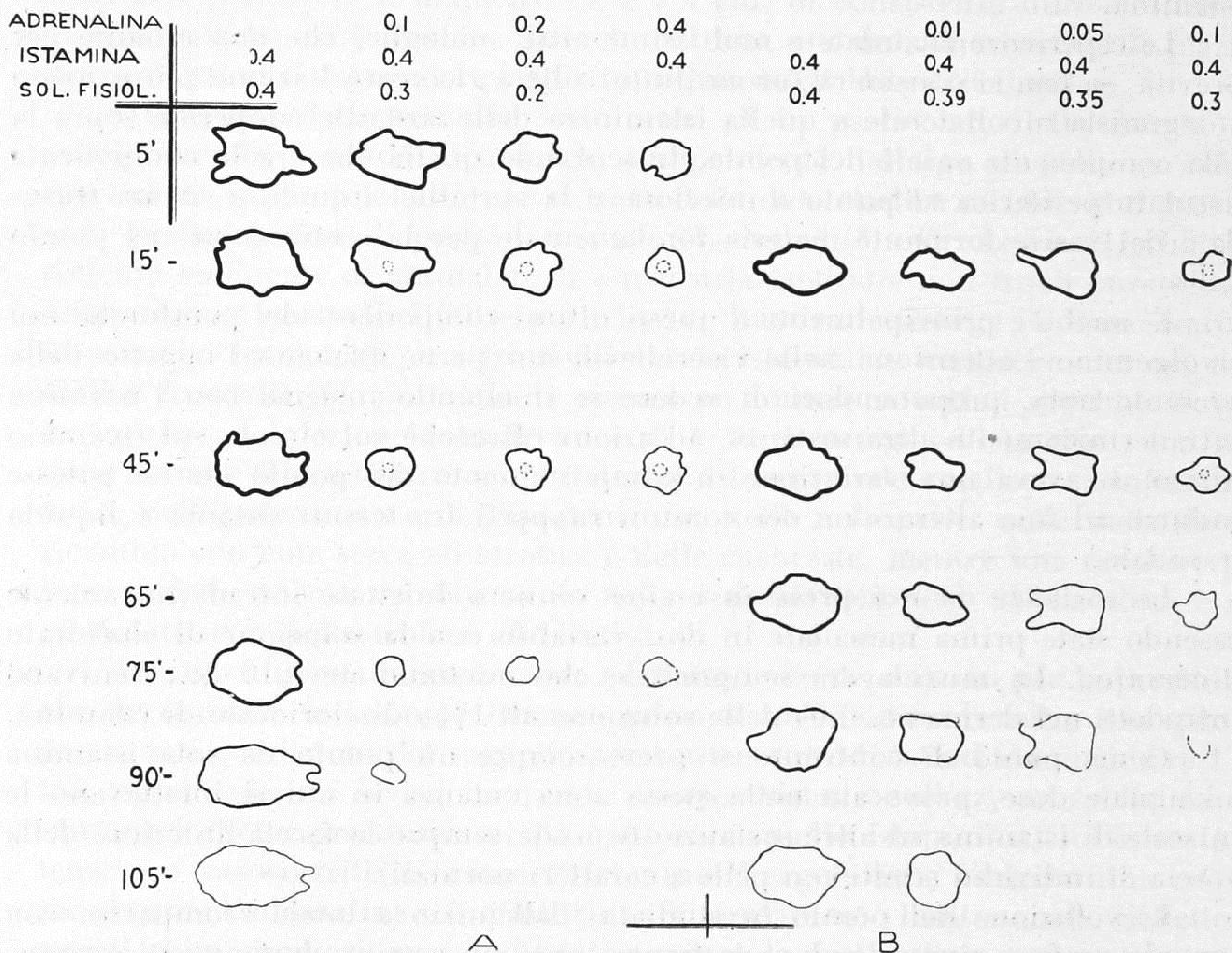


FIG. 1.

Nella seconda serie di esperimenti, si è prima ottenuto il pomfo con 0,05 cc. di istamina e dopo 5 minuti della sua formazione si è iniettato nello stesso punto 0,05 cc. di adrenalina: lo stesso si è fatto con un pomfo di controllo dove fu sostituita l'adrenalina con soluzione fisiologica. Già dopo 10' si nota una minor consistenza del pomfo iniettato con adrenalina: esso diventa meno sollevato e si trasforma in una macchia bianca appiattita con evidente alone iperemico che scompare 30-40' dopo scomparsa del pomfo normale.

La terza serie, diversa dalla precedente soltanto perchè l'adrenalina fu iniettata nel pomfo 20 minuti dopo la sua formazione, cioè quando questo si era sicuramente e completamente stabilito, ha portato alle stesse conclusioni della precedente: il pomfo diventa molle, non più sollevato come il normale, trasformandosi, già dopo 20' dall'iniezione di adrenalina, nella nota macchia bianca attorniata dalla reazione iperemica che si continua oltre la normale.

Il pomfo come nei precedenti scompare in media dopo 1 ora dalla sua formazione mentre il normale è evidente per oltre due ore.

Pituitrina: Sono state eseguite 6 esperienze con miscele a parti uguali di Pituglandol e Istamina.

Non si ebbero variazioni degne di nota all'inizio sia riguardo al tempo di comparsa che alla grandezza del pomfo nè alla *reazione iperemica* intorno

al pomfo. Si nota quindi che il pomfo si fa di minor consistenza e meno rilevato, caratteri questi che si accentuano sempre più fino a circa 80-100' dopo l'inizio, quando del pomfo talvolta non resta altro che una minima macchia bianca che contorna il punto di iniezione.

Ipofisi anteriore: Si sono compiute 4 esperienze con dosi scalari, fino al doppio del contenuto di istamina, adoperando sia un estratto dell'Ist. Opoterapico Romano, che l'Antefisan.

Non si ebbero variazioni degne di nota.

Tiroxina: Sono stati eseguiti 12 esperimenti divisi in 2 serie.

Nella prima serie si sono fatte miscele di Istamina, e Tiroxina Roche, a parti uguali e se ne sono iniettati 0,10 cc., nella seconda serie le varie miscele, portate a volume costante con soluzione fisiologica, contenevano dosi scalari di tiroxina, fino al doppio della quantità di istamina; si è iniettata della miscela 0,05 cc. prolungando l'osservazione fino a 150-180 minuti.

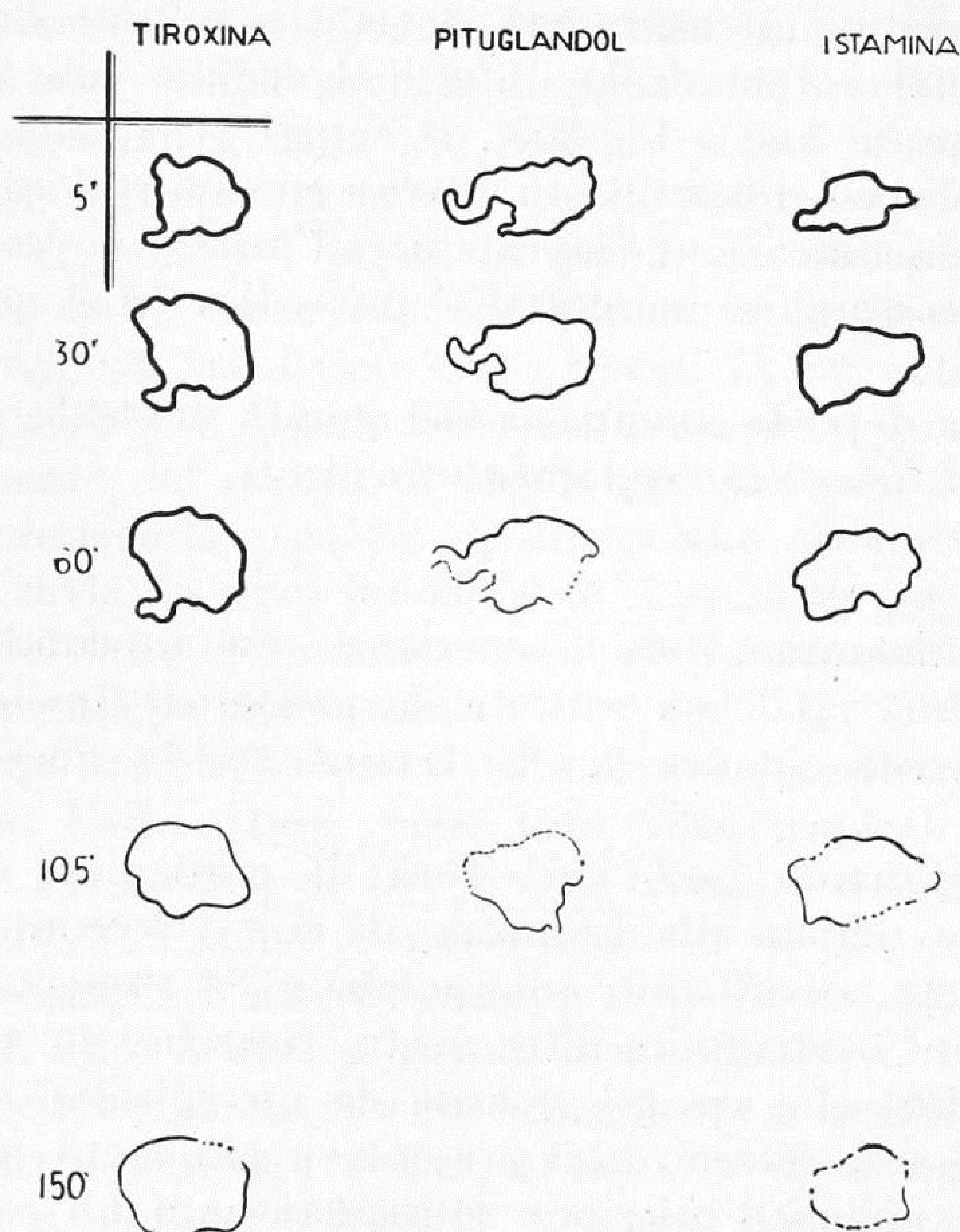


FIG. 2.

Si sono raggiunti risultati costanti ed univoci: all'inizio non vi sono variazioni di importanza: successivamente mentre il pomfo ottenuto con sola istamina tende a scomparire, quello in cui fu aggiunta la tiroxina rimane evidente, più consistente e si continua più a lungo. La tiroxina fu più attiva nelle concentrazioni più elevate per cui si ebbero pomfi della durata di anche 3 ore.

Nella grafica N. 2 qui riprodotta è stato riportato un pomfo che conteneva parti uguali di istamina e tiroxina ed uno ottenuto con l'associazione a parti eguali di istamina e Pituglandol: l'esperimento come è riprodotto fu ottenuto nel medesimo soggetto, contemporaneamente, sulla faccia ant. di una coscia.

Thyreoidea - Elityran: Con le stesse diluizioni e modalità precedenti si sono eseguite due serie di 6 esperienze ognuna, per conoscere il comporta-

mento del pomfo associandovi all'istante, Thyreoidea-Opton Merck ed Elityran. S'ottennero risultati simili, sebbene meno costanti e molto meno evidenti dei precedenti.

L'Elityran fu il più attivo dei due prodotti.

Timo: Thimus-opton. Timasi Serono. Si sono eseguite 4 esperienze con dosi diverse di questi preparati, fino al doppio del contenuto di istamina. Il timo non ha variato affatto la costituzione, l'andamento e durata del pomfo; si è notato soltanto adoperando il Thimus Opton una maggior reazione iperemica all'inizio.

L'insulina: (Degewop) adoperata in diverse diluizioni, diede con una certa regolarità e costanza, un'accelerazione di riassorbimento del pomfo, il quale non si modificava al momento del suo comparire rispetto a quello di istamina pura.

Diuretici mercuriali: Furono eseguite 4 esperienze con dosi scalari (fino al doppio del contenuto di istamina), portate a volume costante con soluz. fisiologica, di Neptal e Tachidrolo, diluiti al decimo con acqua distillata, e l'osservazione protratta fino a 180-200'. Il Neptal è risultato di azione più intensa del Tachidrolo, ed entrambi più attivi a concentrazioni più alte.

Non vi sono modificazioni importanti all'inizio; dopo 20' notasi che il pomfo iniettato con diuretici mercuriali è più sollevato di quello ottenuto con sola istamina.

Ancora un'ora dopo la scomparsa del pomfo normale, quelli contenente Neptal o Tachidrolo riescono nettamente evidenti.



Come già accennammo, tutte le esperienze vennero condotte in individui a cute sana ed a sistema vasale sia centrale che periferico almeno apparentemente normale. La reattività cutanea per l'istamina era in questi individui pressochè uguale.

Per quanto riguarda però l'esistenza di particolari condizioni individuali di reattività cutanea alla istamina, di cui si fece menzione nella premessa a questa nota, ricordiamo qui, poichè ci si presenta l'occasione, due casi particolarissimi osservati in altre nostre ricerche. In uno di questi trattavasi di una malata che era già guarita da un episodio di eritema nodoso e la cui cute all'esame esterno non presentava più segni patologici di alcun rilievo: in questa malata l'iniezione sottocutanea di un mmgr. di istamina causò oltre agli altri soliti fenomeni generali un arrossamento particolare vivo della pelle proprio in quelle zone ove pochi giorni prima esistevano gli elementi cutanei dell'eritema nodoso, sì che a prima vista sembrava di rivedere in pieno il risorgere della sindrome cutanea già scomparsa. Mentre nelle altre zone cutanee (faccia, collo, parte superiore del torace ecc.) l'arrossamento scompariva entro 30-40', nelle zone cutanee precedentemente sede di eritema nodoso esso perdurò per circa un'ora.

L'altro caso è quello di una giovane donna affetta da sclerodermia, cui per un breve tempo si iniettò a scopo di tentativo terapeutico da ½ ad 1 mmgr. al giorno di Istamina sottocute.

Il successo terapeutico, salvo un effetto transitorio ed assolutamente momentaneo di diminuzione del senso di continuo stiramento cutaneo, vivamente accusato dalla p., fu nullo. In questa malata si aveva in seguito all'iniezione di istamina una vasodilatazione cutanea veramente straordinaria e di lunga durata: l'effetto non si limitava come in genere succede alla cute delle

parti scoperte, ma era generale (anche colla dose di ½ mmgr.) ed era particolarmente intenso nelle zone di pelle più compromesse dal processo patologico fondamentale. In questa malata inoltre il pomfo ottenuto con l'iniezione intradermica di 1/20 di mmgr. d'istamina in una zona di cute sclerodermica, aveva in confronto con gli individui normali una durata brevissima essendo completamente scomparso dopo meno di 50 minuti dall'iniezione.

In tutti e due questi casi dunque in cui si aveva pregressa od in atto una affezione del sistema cutaneo, il sistema capillare delle zone colpite aveva denunciato di fronte allo stimolo istaminico una reattività esagerata sì da far pensare che in ambo i casi la funzionalità vascolare delle zone cutanee in parola fosse fortemente compromessa e particolarmente labile: compromissione che in un caso andrebbe argomentata di origine probabilmente tossico-infettiva, nell'altro in dipendenza degli stessi fattori neuro-vegetativi che forse causano la sclerodermia. Si noti inoltre che in quello dei due casi che presentava sclerodermia anche il pomfo istaminico mostrò un andamento del tutto particolare e cosa strana proprio l'opposto di quello che parrebbe si avrebbe dovuto presupporre dato che nell'individuo in parola si otteneva per la solita dose di istamina un effetto vasodilatatore superiore al normale: il pomfo si riassorbì, cioè, più presto di quello che succedeva nei normali. Per spiegare questo fatto, tanto più che l'inizio e la grandezza del pomfo erano normali, bisognava ammettere che i tessuti in cui ebbe luogo la trasudazione che dette origine al pomfo abbiano avuto una parte attiva nel processo di riassorbimento del pomfo. Il che si può benissimo ammettere, trattandosi di una sclerodermia e perciò di un terreno organico con alterazioni particolari per una malattia a cui fondamento si ammette per lo più uno squilibrio endocrino. Del fatto, su questa base, potrebbero dare parziale ragione alcuni degli esperimenti da noi eseguiti.

Ritornando, dopo questa parentesi, alle nostre esperienze, vediamo come quelle condotte con l'adrenalina, nelle loro linee generali concordino con quelle di Mogena e Fernandez, di Lewis e di Lamson, mentre invece contrariamente a Sollmann e Pilcher a noi è riuscito di far variare il decorso del pomfo già costituitosi. L'interpretazione delle esperienze se per un certo lato è facile, per un altro è invece quanto mai difficile. E' chiaro infatti che l'adrenalina ha un effetto positivamente antagonista a quello istaminico nella funzionalità capillare: mescolati i due farmaci in dose appropriata le loro azioni sui capillari si elidono a vicenda; nel caso nostro particolare, quanto maggiore è la dose di adrenalina, tanto minori sono le dimensioni del pomfo. Ciò che è di difficile interpretazione invece è il fatto che l'iniezione di adrenalina fatta nel seno del pomfo stesso provoca in questo una variazione di comportamento analoga a quella che si ha nella seconda fase dei pomfi inizialmente ottenuti con miscele di istamina ed adrenalina. In ambo i casi il pomfo diventa molle, si appiattisce e si confonde con una macchia bianca larga, di evidente origine ischemica.

Si presentano qui due possibilità di spiegazione e cioè l'una per cui si potrebbe ammettere che la figura anatomica del pomfo scompare per la deturgescenza dei tessuti dovuta all'elidersi dei lumi capillari in seguito all'azione vasocostrittrice adrenalinica; la seconda per le quale s'ammetta che a questo fenomeno si associ anche un più rapido riassorbimento del liquido d'edema. Ci mancano purtroppo ancora ricerche collaterali e dati bibliografici specialmente sull'effetto dell'adrenalina sull'imbibizione dei tessuti, che possano

stare a sostegno di questa seconda ipotesi. Fatta eccezione per quanto è stato già detto a carico dell'adrenalina, in tutti i nostri esperimenti con le altre sostanze elencate, non si ebbero a rilevare fatti di antagonismo o di rinforzo dell'azione istaminica diretta sui capillari: intendiamo con ciò che nelle dosi sperimentate le sostanze usate non esplicarono azione sulla grandezza del pomfo inizialmente nè influenzarono i fenomeni vasomotori della zona di eritema periferica al pomfo stesso. Tutti i fatti osservati furono a totale carico delia durata e della consistenza del pomfo.

In questo senso i risultati si possono riassumere in due categorie: accelerazione del riassorbimento del pomfo per effetto della pituitrina e dell'insulina; prolungamento della durata del pomfo ad azione degli ormoni tiroidei ed in modo spiccatissimo dei diuretici mercuriali. E' evidente che nel meccanismo di queste variazioni, se si è potuto fare astrazione dai fattori vascolari, il ruolo principale è sostenuto dalle particolari condizioni dei tessuti cutanei i quali assumono per la presenza delle sostanze in parola maggiore o minore proprietà d'imbibizione di fronte al liquido trasudato dai capillari in seguito all'effetto istaminico.

Ricordiamo a proposito le ricerche eseguite nella nostra Clinica da Puddu e Vallogini (9): questi AA. studiando le curve d'imbibizione del muscolo di coniglio trovarono una diminuzione dell'imbibizione immergendo i frammenti di muscolo in Ringer cui era stato aggiunto ormone tiroideo, un aumento quando invece aggiungevano al Ringer estratti ipofisari ed insulina.

Orbene nelle nostre esperienze il pomfo si eliminò più rapidamente proprio quando associammo all'istamina gli ormoni ipofisari e pancreatici e durò più a lungo in presenza di ormoni tiroidei e dei diuretici mercuriali. Ci pare benissimo che il parallelismo dei due esperimenti possa portare ad analogia di conclusioni e che si possa ammettere che la maggior rapidità di scomparsa del pomfo vada messa in relazione ad un aumento del potere d'imbibizione dei tessuti in seno ai quali il pomfo si è prodotto: in altre parole sono gli elementi propri dei tessuti che inglobano nella compagine cellulare il liquido trasudato e ristagnante negli interstizii fra cellula e cellula. Questa attività è accelerata per la presenza degli ormoni pancreatico ed ipofisario ormoni ad attività notoriamente antipoliurica (v. in prop. Pellegrini (10)), è ritardata in presenza dell'ormone tiroideo e dei diuretici mercuriali, sostanze entrambe ad altissima attività diuretica (v. in proposito a questi ultimi i lavori di Bua (11) e di Condorelli (12)). Essendo all'ordine del giorno l'argomento dell'importanza dei fattori ormonici nel meccanismo tissulare del ricambio idrico, non crediamo in questa breve nota opportuno richiamarci a tutta la vasta letteratura in merito, per cui rimandiamo ai lavori sopra citati; ci preme qui richiamare l'attenzione sul fatto che il « test » da noi adoperato, eminentemente fisiologico, essendo dato dal passaggio « in vivo » negli spazii infratissurali di un liquido organico che ha tutti i caratteri di un trasudato (Lewis) si presta molto bene per lo studio dei fenomeni d'imbibizione dei tessuti. Le nostre esperienze inoltre dando « in vivo » la conferma ai dati che Puddu e Vallogini avevano desunti dall'esperimento « in vitro », ci sembra portino un ulteriore contributo alla conoscenza dei fattori tissurali del ricambio idrico.

---

(9) Puddu e Vallogini. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 20,4-1934.
(10) Pellegrini. Clinica Med. Ital., a. 62, n. 10, 11-12-1931.
(11) Bua. Arch. p. le Sc. Med., V., 57, pag. 389, 1933.
(12) Condorelli. Rass. Ter. Pat. Cl., n. 8, 1929.

Conclusioni e Riassunto.

Gli AA. partendo dalla considerazione che il pomfo istaminico è essenzialmente costituito da due momenti fondamentali, di cui il primo, di natura esclusivamente vasale, consiste nella dilatazione capillare e nella trasudazione dalle pareti capillari di liquido d'origine plasmatica, mentre il secondo è dato dallo stato di edema locale causato dal ristagno del liquido trasudato nelle maglie dei tessuti cutanei, si sono rivolti allo studio dell'influenza che principalmente su questo secondo stadio del pomfo possono esercitare alcuni fra i principali ormoni ed i diuretici mercuriali. Fatta astrazione per i fatti provocati dalla adrenalina, in cui la grande partecipazione di fenomeni vascolari rende difficile l'interpretazione della evoluzione della seconda fase del pomfo, si è costatata una abbreviazione del pomfo, associando alla istamina estratto ipofisario posteriore ed insulina, un allungamento invece associandovi ormone tiroideo o diuretici mercuriali. Questi fatti possono venire spiegati ammettendo che i primi aumentano, i secondi diminuiscono il potere d'imbibizione dei tessuti cutanei di fronte al liquido trasudato, spiegazione che è in accordo con le più correnti idee moderne sull'azione tissulare degli ormoni e dei d. m. in rapporto agli scambi idrici.

Il pomfo istaminico, dal punto di vista considerato dagli AA., è particolarmente adatto quale « test » per lo studio del potere d'imbibizione dei tessuti.

II.

Ospedale del Littorio - Roma.

Reparto Medico « G. Baccelli »
Primario: Prof. L. Ficacci

Reparto Radiologico
Primario: Prof. E. Milani

Contributo clinico-radiologico alla cura dell'ulcera gastro-duodenale con le iniezioni di benzoato di sodio

per il dott. Raffaello Liberti, aiuto medico.

Il presente studio trae ispirazione dalla comunicazione fatta dal prof. L. Devoto al Congresso di Medicina Interna tenuto in Roma nell'autunno 1932.

In tale circostanza il Devoto riferiva il sorprendente risultato ottenuto nella sua clinica dal dott. S. Bazzano che sperimentando l'uso delle iniezioni endovenose di benzoato di sodio nella cura dell'ulcera gastro-duodenale aveva ottenuto ben 70 guarigioni cliniche e radiologiche su 72 casi.

Giusta impressione suscitava tale comunicazione in quanto apriva orizzonti nuovi nel campo di una affezione tuttora di etiopatogenesi imprecisa e di cura altrettanto vaga e mal sicura.

Nella etiopatogenesi infatti le teorie sono tante e tali che non è possibile rammentarle brevemente tutte e per facilità mnemonica esse sono state riunite nei gruppi seguenti:

teorie chimiche (dell'iperacidità, del riflusso duodenale, del deficit del muco);

teorie meccaniche e traumatiche;

teorie vascolari (della trombosi, dello spasmo, dell'embolia, della rottura dei vasellini gastrici);
teorie nervose (per lesioni dei nervi trofici, da vagotonia);
teorie flogistiche (della gastrite, dei foci);
teorie anafilattiche (locali, generali);
teorie costituzionali;
teorie endocrine (iposurrenalismo, ipoparatiroidismo);
teorie vitaminiche (da avitaminosi A. B. C.);
teorie acidotiche (generali, locali);
che hanno ciascuna dato origine a molteplici sistemi di cura ad un tempo sintomatica e causale.

Se per ciò tale affezione può vantarsi come poche di un armamentario terapautico vasto e ricco, è altrettanto dimostrato che nei metodi terapeutici fin ora in uso e in esperimento abbiamo dei mezzi, che, in modo sicuro, permettono quasi sempre soltanto di superare le crisi di attività dolorosa dell'affezione. Il numero di essi nella sua molteplicità è espressione della numerosa varietà delle teorie etiopatogenetiche che successivamente si sono disputate l'onore di spiegare l'origine delle affezioni ulcerose dello stomaco e del duodeno, e costituisce in ciò la migliore dimostrazione della mancanza di un mezzo di cura medico radicale.

L'autorità degli studiosi però che a volta a volta ha comunicato nuove cure ci impone altresì l'obbligo di ammettere che ognuna delle terapie proposte, accanto a miglioramenti sicuri, può indurre una certa percentuale di guarigioni; ma queste si possono raggiungere solo attraverso periodi lunghissimi di cura corretta ed attenta, che mette a dura prova e spesso supera i limiti della pazienza dei medici e degli infermi. Di solito il successo antidoloroso di pochi giorni di cura convince il p. di essere guarito e lo riconduce ai disordini abituali di vita e di dieta così come l'insuccesso di pochi giorni spinge il p. e talora anche il medico a ricorrere all'opera del chirurgo. Questi poi in linea di massima ha ormai posto in un angolo le indicazioni terapeutiche ed unisce senz'altro alla diagnosi di ulcera la necessità dell'intervento e guarisce (!) l'organo leso asportandolo più o meno completamente.

L'atto operativo libera in pochi giorni questi p. ma non è scevro da complicazioni immediate, prossime e tardive.

Le prime sono spesso mortali, come le polmonari, le emorragie, le infezioni, le dilatazioni acute e le ultime come l'ulcera peptica, l'ulcera recidiva, i circoli viziosi, le periviscceriti, la gastrite post-operatoria, le fistole gastro-coliche e le dispepsie gastro-intestinali, tanto tardive per quanto temibili per la loro inguaribilità e ripercussione sullo stato generale, costituiscono sempre grave pericolo per l'operato che in ogni modo è un essere minorato per tutta la sua esistenza, e che, per raccomandazioni dello stesso operatore, spesso deve difendersi da tali eventualità continuando ancora per anni un trattamento dietetico e medico severo.

Se a questa considerazione aggiungiamo le constatazioni di Hart che a Berlino su 1541 autopsie ha riscontrato ulceri gastriche e duodenali nel 12 % dei casi con cicatrizzazione nei 2/3 delle ulceri gastriche e in metà di quelle duodenali e di Stewart, che, a Londra su 4000 autopsie ha riscontrato il 10 % di ulceri con la medesima proporzione di guarigioni, giustamente si deve guardare alla terapia medica con maggiore fede ed entusiasmo applicando praticamente la terapia chirurgica solo in quei casi che corrispondono alle

indicazioni già da tempo poste da Leube e Mikulicz e che sono: perforazione, gastroraggie ripetute con deperimento, gastralgie ribelli, vomito ostinato, inanizione, sofferenze insopportabili, risultato nullo della cura medica. Nè la necessità dello intervento appare più giustificata dal timore della cancerizzazione dell'ulcera quando si esaminano le più moderne statistiche in proposito.

Infatti se per Jensessen il 100 % dei cancri dello stomaco era sviluppato su ulcere antiche, per Kettle della clinica Mayo è il 71%, per Mac Cartley il 60 %, per Eiselsberg il 30 %, per Finsterer il 26 %, per Ewing il 2 %-3 %, e per Bull 1 % soltanto; e per le ulcere, che si cancerizzano, si passa dal 10 % di Pauchet al 3,50 % dell'ultima statistica di Duval e Moutier, e dal 66 % di Moynihan, cifra, che dopo revisione si è ridotta al 18 %, al 2 %-4 % di Cuneo e Duval: statistiche queste che mostrano che la cosiddetta cancerizzazione dell'ulcera è più rara di quanto si credeva mentre si è venuta constatando la particolare frequenza del cancro a lento sviluppo con tendenza a precoce ulcerazione, che appunto per i 4-5 anni della sua evoluzione può simulare il decorso clinico dell'ulcera (Bouchut e Levrat-Hartman). E sicuramente le percentuali debbono essere ancora più scarse quando si pensi che Masson ha dimostrato la identità di certe inclusioni epiteliali del fondo e delle pareti di ulcere gastriche, ritenute cancerizzate, con inclusioni epiteliali, certamente non cancerose, riscontrate in cicatrici gastriche di antiche ferite belliche dello stomaco.

L'esame dei numerosi metodi terapeutici proposti ha però finora suggerito che il miglior metodo di cura medica delle ulcere gastro-duodenali consiste nel porre in riposo per quanto è possibile l'organo leso raggiungendo tale scopo con un riposo generale quanto più completo possibile e con l'uso di una dieta piuttosto scarsa e di facile digestione, che, a secondo della simpatia del curante, può essere la vecchia dieta lattea di Cruveilhier o la grassa di Strauss o la oleosa di Cohneim o la carboidrata di Smithies e Jarotsky o la vegeteriana o l'albuminoidea di Lenhartz o una dieta mista ma nel complesso scarsa e costituita di elementi poco apparenti e quindi scarsamente stimolanti la secrezione gastrica; combattuta questa, oltre che con tale metodo, mediante l'associazione di polveri assorbenti (bismuto, bario, caolino), alcaline (bicarbonato di sodio e magnesio), antispastiche (belladonna) e sedative (oppio).

Giustamente il Bazzano notava come tale sistema è in pratica ostacolato dalla ripugnanza dei soggetti a sottoporsi ad una dieta eccessivamente rigorosa e dalla precarietà delle condizioni di nutrizione generale in cui i p. stessi vengono a cadere per l'uso di una dieta così ristretta laddove ai fini curativi occorrerebbe stimolare ed esaltare i poteri organici di difesa.

Per il raggiungimento di tale scopo egli trova le condizioni ideali nel suo metodo consistente nell'iniettare giornalmente per via endovenosa cc. 2 di una soluzione di benzoato di sodio al 25 % fino a scomparsa della sintomatologia e per altri 10-15 giorni ancora. Permette l'uso della dieta comune con la sola proibizione dell'uso di bevande alcooliche, di cibi drogati ed acidi e di tabacco.

In tal modo combatte l'attività digestiva della pepsina gastrica creando una condizione locale favorevole alla cicatrizzazione e attraverso l'alimentazione, pressochè normale, corrobora ed eccita i poteri generali di difesa.

Tale metodo dopo circa due anni di esperienza gli permette di affermare di aver raggiunta la guarigione clinico-radiologica di 97 su 100 casi trattati

con una media di 20-40 iniezioni mostrandosi più resistenti quei casi in cui la sindrome ulcerosa è complicata dalla coesistenza di gastriti, enteriti, appendiciti croniche o subacute, e periviscer iti o si accompagna a concomitante arteriosclerosi, nefrite, lue, epatite, glicosuria.

E tale brillante risultato è condiviso da: Godoy di Lisbona con 6 successi su 7 casi essendo la cura fallita nel solo caso di un'ulcera stenosante del piloro e da Cecchini di Milano con 11 successi su 12 casi essendo fallita la cura in un caso di gastrite ulcerosa.

Meno plebiscitario è invece il risultato ottenuto dal Parenti di Parma, che su 10 casi ha ottenuto guarigione in 4 e miglioramento in 6; e di Pozzi e Sforza che hanno fallito la cura in 2 casi di stenosi gastrica e in tutti quelli nei quali l'ulcera fa parte di una sindrome addominale destra, ottenendo solo un sicuro miglioramento nei casi di ulcera come malattia a sè, e anche questo tardivamente e cioè dopo 40-50 iniezioni.

Entusiasmato dalla comunicazione del prof. Devoto e con l'unico scopo di rendermi conto personalmente del nuovo metodo proposto, dal novembre 1932 ho sottoposto alla cura del benzoato di sodio gli ulcerosi ricoverati nella sezione del Padiglione Baccelli affidata alle mie cure in ciò favorito dalla benevolenza del mio primario prof. Ficacci e dalla squisita gentilezza del prof. Milani e dei suoi valenti collaboratori, che hanno messo a mia disposizione gli esami radiografici da essi compiuti.

Caso I. — C. Amerigo, da Velletri, di anni 25, celibe, contadino. Nulla nella anamnesi famigliare e per i precedenti morbosi.

È da un anno che si lamenta di dolori epigastrici, che cessano completamente con la ingestione di cibo. Tali dolori si sono venuti accentuando nella frequenza e nella intensità, causando talora vomito verdastro, accompagnandosi con eruttazioni acide e irradiandosi posteriormente. Dice di aver molto appetito e di essersi dimagrito. Avrebbe emesso feci oscure.

Entra in corsia il 21-XI-1932.

L'E. O. dimostra solo un certo scadimento dello stato di nutrizione e sanguificazione.

L'esame delle feci non dimostra presenza di sangue.

L'esame del succo gastrico estratto frazionatamente di 15' in 15' dà il seguente risultato %: Acido cloridrico libero: tracce-1,35-1,45-1,35-1,10-1,35-0,50.

Acidità totale: 0,70-2,55-2,35-2,10-1,60-2,05-1,15.

Acido lattico e sangue: assenti in tutte le frazioni.

L'esame radiologico dimostra: stomaco ipertonico, con iperperistalsi sulle due curve. Esistono radiologicamente tutti i segni per l'ulcera del duodeno: imbocco eccentrico del piloro, asimmetria dei recessi, spasmo medio bulbare, immagine a nicchia sulla faccia superiore.

Si inizia la cura del benzoato il 6 dicembre.

Il p. pesa Kg. 63,800.

Fin dalle prime iniezioni vede cessare ogni disturbo e soddisfa il suo appetito con alimento abbondante e vario.

Durante la seconda iniezione ha accusato fugace senso di deliquio e solo nella notte dal 21° al 22° giorno di cura ha accusato lieve dolore epigastrico.

Dopo 30 iniezioni il p. è in floride condizioni.

Il peso è di Kg. 68. L'esame del succo gastrico dà: HCl libero: 0,50-1,50-0,95-1,10. Acidità totale: 1,10-2,00-1,30-1,80.

L'indagine radiologica di controllo dimostra: scomparsa dell'ipertono, dell'iperperistalsi, dei tratti spastici del piloro e del duodeno, che si dispiega regolarmente e solo sotto compressione fa riconoscere in sede della lesione prenotata la presenza di un'immagine riferibile a nicchia.

Riassunto. — Uomo di anni 25, affetto da un anno da ulcera duodenale.

Curato in corsia con 30 iniezioni di benzoato di sodio osserva rapida scomparsa della sintomatologia subiettiva fin dalle prime iniezioni, aumento di Kg. 4,200 di peso,

lieve diminuzione dell'acidità totale, scomparsa della sindrome spastica radiologica, ma persistenza della nicchia per quanto più piccola e di ricerca molto difficile.

Caso II. — G. Livio, di anni 44, calzolaio, coniugato, da Roma.

Strenuo bevitore e fumatore fino a tre anni fa; soffrì di tifo a 13 anni.

Nel 1913 ha cominciato ad avvertire acidità, pirosi e dolore urente all'epigastrio, insorgenti a digiuno, e sedati dopo 15' - 30' dall'ingestione di cibi anche liquidi. Guarì di tali disturbi dopo due mesi di dieta opportuna e di uso di magnesia e bismuto.

Nel 1918 ebbe pleurite secca D.; nel 1919 bronchite diffusa; nel 1921 sono ricominciati i disturbi accusati nel 1913, sempre con lo stesso carattere di calmarsi con la ingestione di cibo. Essi sono sempre persistiti alternando periodi di recrudescenza a periodi di completo benessere, raggiunti di solito con opportuna dieta e con l'uso di magnesia e amaro di genziana.

Da cinque mesi, riscontrata radiologicamente una ulcera duodenale, il p. è a dieta più che mai rigorosa, che gli ha procurato la perdita di Kg. 18 di peso e una relativa attenuazione dei disturbi dolorosi.

Entra in corsia il 1° dicembre 1933 e all'E. O. si riscontra di notevole uno scadente stato di sanguificazione e un senso di pena alla pressione sul punto di mezzo della linea xifo-ombellicale.

Esame frazionato del succo gastrico:

HCl libero: 0,60-1,10-1,50-1,50-0,75-0,60-1,05.

Acidità totale: 1,50-1,90-2,55-2,35-1,10-0,90-1,85.

Acido lattico e HB assenti.

La ricerca delle emorragie occulte nelle feci è positiva.

L'esame radiologico dimostra: il duodeno deformato in modo caratteristico con una sindrome di Akerlund completa: piloro eccentrico, spastico, spasmo medio bulbare, dilatazione del recesso esterno, immagine a nicchia sulla faccia superiore.

Si inizia il 12 dicembre la cura con il benzoato.

Il peso del p. è di Kg. 74. I disturbi cessano rapidamente, il p. mangia tutto con appetito, si sanguifica rapidamente.

Ciò nonostante si eseguono 30 iniezioni dopo di che il peso è di Kg. 78, le emorragie occulte sono scomparse nelle feci, l'esame del succo gastrico è il seguente:

HCl libero: 0,50-1,65-1,75-1,40-1,55-2,20.

Acidità totale: 0,50-1,10-2,20-2,40-1,90-2,10-3,05.

Acido lattico - Hb: assenti.

All'esame radiologico persistono benchè attenuati i segni spastici suddescritti. A fatica e con la compressione si rileva la nicchia.

Riassunto. — Uomo di anni 44, affetto da 20 anni da ulcera duodenale e lieve iperacidità.

Curato in corsia con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: rapida scomparsa della sintomatologia subiettiva già dalle prime iniezioni, aumento di Kg. 4 di peso, pressochè inalterata l'acidità, miglioramento spiccato della sindrome spastica radiologica, con persistenza però della nicchia per quanto più piccola e di ricerca molto difficile e delicata.

Caso III. — P. Elio, di anni 33, spazzino, coniugato, da Roma. Ha negativa la anamnesi famigliare.

E discreto fumatore e bevitore.

Ha sofferto di morbillo a 20 anni.

Cinque anni or sono ha cominciato ad avvertire dolore gravativo all'epigastrio, insorgente a digiuno e quasi subito calmato in seguito ad ingestione di alimento. Dapprima poco frequente e abbastanza ben sopportato, insorge da due anni più spesso e più volte nella giornata, iniziando due ore dopo i pasti, di qualunque genere essi siano, sempre localizzato all'epigastrio e subito calmato dall'ingestione di cibo. Da un mese poi il dolore è continuo, più acuto e con irradiazione dorsale. Non si lagna di acidità; ha soltanto salivazione abbondante al mattino. Accusa astenia progressivamente crescente.

Entra in corsia il 3 gennaio 1933 e all'E. O. si rileva soltanto dolore al punto epigastrico.

Esame frazionato del succo gastrico:

HCl libero: 0,50-traccie-0,80-1,75-traccie.

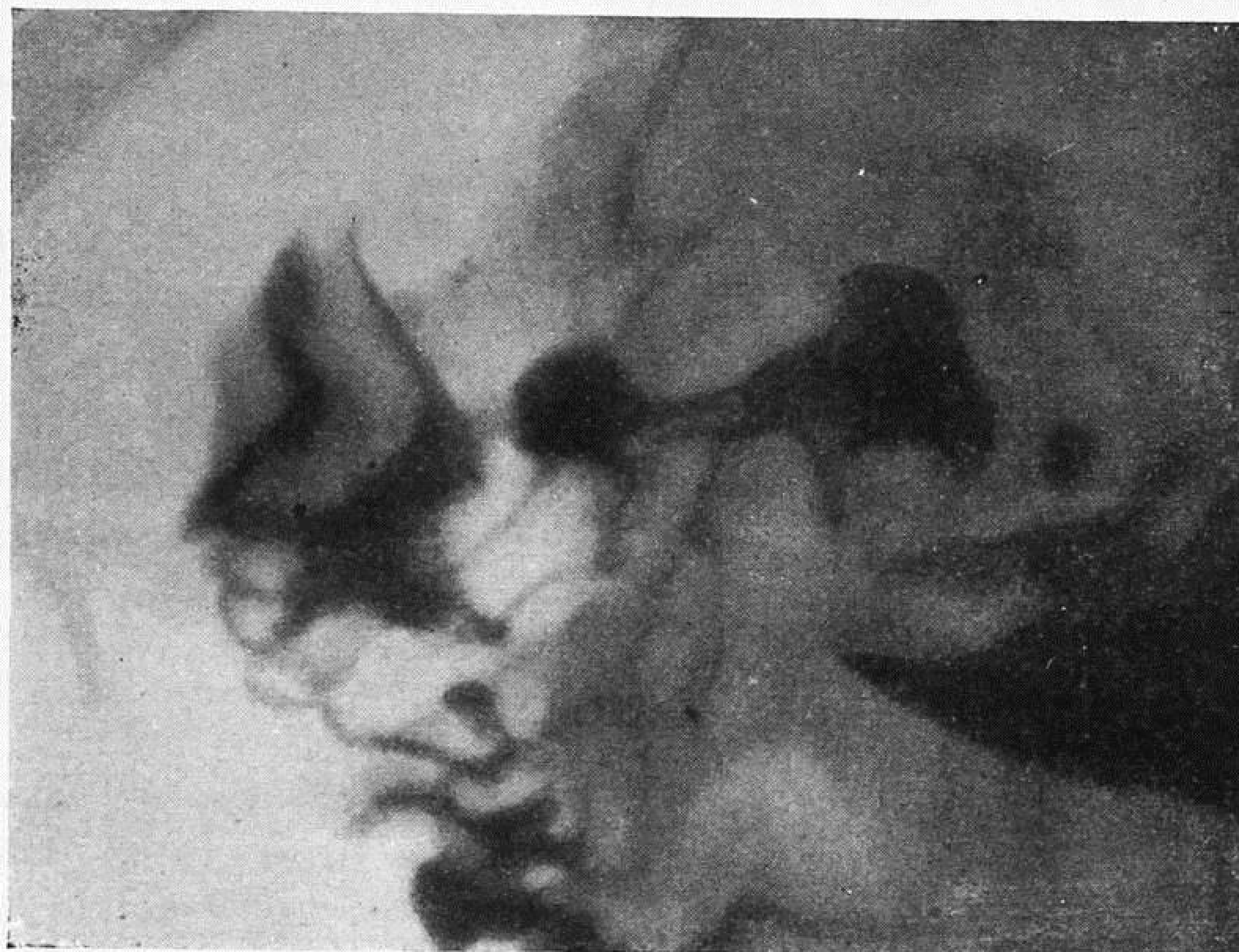
HCl combinato: 0,10-0,20-0,20-traccie.
Acidità totale: 1,00-0,50-1,40-2,25-0,10.
Acido lattico: assente; Hb: presente nelle frazioni I e V.
Ricerca delle emorragie occulte nelle feci: negativa.
L'esame radiologico dimostra: stomaco discretamente ectasico con peristalsi vivace sulle due curve. Regione pilorica regolare. Regione del bulbo deformata con sindrome tipica, tipo Akerlund con spasmo medio-bulbare e dilatazione del recesso esterno. È solo in qualche seriogramma eseguito con compressione che si deduce la nicchia dalla presenza di grosse pliche confluenti in un punto più opaco della superficie posteriore.
Si inizia la cura il 9 gennaio essendo il peso del p. Kg. 68,700.
I disturbi cessano dopo otto giorni tranne qualche fugacissimo accenno al 24° e 29° giorno.
Dopo 30 giorni di cura il peso è di Kg. 70,700.
L'esame del succo gastrico dà:
HCl libero: 1,25-1,95-2,95-3,35-0,95.
HCl combinato: 0,30-0,25-0,35-0,30-0,30.
Acidità totale: 2,25-2,95-3,85-4,14-1,70.
Acido lattico: assente; Hb.: presente in tutte le frazioni.
L'esame radiologico dimostra che il bulbo duodenale si dispiega quasi completamente mostrandosi in un modo più regolare. È solo su qualche seriogramma che si nota una deformazione riportabile agli schemi di Akerlund con una piccola immagine a nicchia visibile in emilaterale sulla superficie posteriore.

Riassunto. — Uomo di anni 33, affetto da cinque anni da ulcera duodenale.
Curato in corsia con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: scomparsa della sintomatologia subiettiva dopo una settimana, aumento di Kg. 2 di peso, accentuazione spiccata dell'acidità totale e di quella cloridrica, miglioramento della sindrome spastica radiologica, ma visibilità della nicchia.

Caso IV. — I. Luigi, di anni 25, celibe, contadino, da Mugnano di Perugia.
Il p., la cui anamnesi famigliare e patologica è negativa, è stato discreto fumatore e bevitore fino ad un anno e mezzo fa, epoca in cui smise tali abitudini perchè cominciò a lamentarsi di dolori epigastrici abbastanza violenti, che insorgevano al mattino a digiuno per cessare o attenuarsi con ingestione di cibo e ricomparire due o tre ore dopo i pasti e attenuarsi con nuova ingestione di cibo. Ha fatto cure alcaline e dietetiche con scarso risultato, subendo solo dei periodi di transitorio benessere della durata massima di due-tre mesi.
Esaminato in reparto chirurgico, gli è stato proposto l'atto operativo che ha rifiutato. Il 7 febbraio 1933 presentava:
Esame frazionato del succo gastrico:
HCl libero: 0,18-0,58-2,18-2,30-2,40-1,90-1,90-1,70-1,30.
HCl totale: 0,35-1,15-2,85-3,05-2,75-2,55-2,55-2,30-2,05.
Acido lattico: assente; Hb.: presente in tutte le frazioni.
Esame radiologico: stomaco modicamente ectasico, con pliche grossolane e peristalsi vivace; duodeno deformato, con recesso inferiore dilatato e recesso superiore deformato. In alcune delle films si individualizza una piccola ombra opaca tra i due recessi, che sembra possa essere riferita ad una piccola nicchia. Dolore netto sul duodeno.
Il p., che pesa Kg. 70, si sottopone ambulatoriamente alla cura, che ha inizio l'11 febbraio 1933 e viene sospesa il 13 marzo. Durante tale periodo il p. si è lamentato di tanto in tanto di dolenzia epigastrica, obiettivabile alla pressione.
Il peso è invariato.
L'esame del succo gastrico dà:
Acido cloridrico libero: 0,50-0,10-0,75-0,45-1,85-1,85-1,60.
Acidità totale: 1,15-0,65-1,45-0,95-2,55-2,50-2,35.
Acido lattico: assente; Hb.: presente solo nella prima frazione.
L'esame radiografico dà: condizioni immutate, bene visibile la nicchia, bene visibile la deformazione di Akerlund.

Riassunto. — Uomo di anni 25, affetto da un anno e mezzo da ulcera duodenale con iperacidità e ipercloridria.
Curato ambulatoriamente con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: miglioramento della sintomatologia subbiettiva, della iperacidità e in ispecie della ipercloridria, immutabilità del peso e della sindrome radiologica sia spastica che della nicchia.

Caso V. — S. Francesco, di anni 25, contadino, celibe, da Polistena.
Nulla si nota nell'anamnesi famigliare e nei precedenti patologici.
Circa 3 anni fa ha cominciato ad avvertire dolori crampiformi, fissi all'epigastrico, insorgenti un'ora e mezzo dopo i pasti, specie se costituiti da cibi molto pesanti, e che si calmano con ingestione di cibo. Nonostante la cura dietetica e medicamentosa tali dolori si sono accentuati per frequenza e per intensità accompagnandosi con eruttazioni acide e con irradiazione dorsale, che dà al p. l'impressione di essere trafitto da



Radiografia I — Caso V: prima della cura.

parte a parte e lo costringe a piegarsi su sè stesso per alleviare le sofferenze. È decaduto nelle forze ed è dimagrato di circa Kg. 7.
Entra in corsia il 1° maggio 1933 e all'E. O. si rileva solo dolenzia nell'aia gastrica in ispecie in un punto a metà della linea xifo-ombellicale.
La ricerca delle emorragie occulte nelle feci è positiva.



Radiografia II. — Caso V: dopo la cura

L'esame del succo gastrico dà:
Acido cloridrico libero: 0,95-1,10-1,80-1,90.
Acido cloridrico combinato: 0,50-0,40-0,30.
Acidità totale: 1,70-1,75-2,35-2,30.
Acido lattico: assente; Hb.: presente in tutte le frazioni

L'esame radiologico dimostra: modica grastrectasia, iperperistalsi e vuotamento accelerato. Il duodeno è deforme e presenta una grossa nicchia al centro del bulbo.

Si inizia la cura il 6 maggio. Peso del p. è Kg. 54,700. Dopo cinque giorni la sindrome dolorosa si è attenuata ed è appena sensibile dopo dieci giorni per ridursi ad un senso di acidità prandiale dopo tredici giorni. Nel resto della cura, protratta fino a 22 iniezioni il p. solo di rado e sporadicamente accusa lieve senso di pena epigastrica. Peso Kg. 61,500.

La reazione del sangue nelle feci è scomparsa come pure nel succo gastrico, il cui esame dà:

Acido cloridrico libero: 0,70-0,35-0,90-1,50.

Acido cloridrico combinato: 0,40-0,35-0,55-0,45.

Acidità totale: 1,25-0,95-1,75-2,15.

L'indagine radiologica di controllo riesce a mettere in evidenza la nicchia impiccolita, solo dopo esame lungo, accurato ed orientato nella ricerca dell'esame precedente.

Riassunto. — Uomo di anni 25, sofferente da 3 anni di ulcera duodenale.

Curato in corsia con 32 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: già dopo 13 giorni di cura scomparsa quasi completa della sintomatologia subiettiva, diminuzione dell'acidità, aumento di Kg. 6,800 di peso, miglioramento della sindrome spastica radiologica, e impicciolimento della nicchia (Radiografie 1-2).

Caso VI. — A. Guido, di anni 15, contadino, da Olevano.

Nulla nella anamnesi famigliare e in quella patologica remota.

Da due anni soffre di dolori, talora modici, tal'altra violenti a sede epigastrica e irradiazione negli ipocondri, insorgenti qualche volta a digiuno, ma più spesso due ore dopo i pasti e protratti talora per tutta la notte. Talora il dolore provoca il vomito,



Radiografia III. — Caso VI: prima della cura.

che lo attenua, ma non lo annulla, cosa che invece produce quasi sempre la ingestione di cibo. Tale sindrome ha subìto periodi di grave recrudescenza alternati con altri di assoluto benessere.

Entra il 15 giugno e all'E. O. si rileva soltanto dolore al punto epigastrico.

L'esame del succo gastrico dà:

Acido cloridrico libero: 0,58-ass.-ass.-0,36-1,07-1,97.

Acido cloridrico combinato: 0,15-ass.-ass.-0,66-0,44-0,44.

Acidità totale: 2,20-0,81-1,20-3,20-5,20-7,00.

Acido lattico: assente; Hb.: presente alla prima frazione.

L'esame radiologico dimostra: modica gastrectasia, con peristalsi vivace sulle due curve e piloro regolare. Il bulbo del duodeno è deformato con immagine a nicchia centrale della parete posteriore, bene visibile anche nella proiezione emilaterale D.

Si inizia la cura il 21 giugno. Peso Kg. 39.

Già dopo le prime iniezioni le sofferenze scompaiono, il p. si alimenta rapidamente e rifiorisce.

Dopo 25 iniezioni il peso è Kg. 42,100.

L'esame del succo gastrico dà:

Acido cloridrico libero: 0,91-0,73-1,60-1,82.

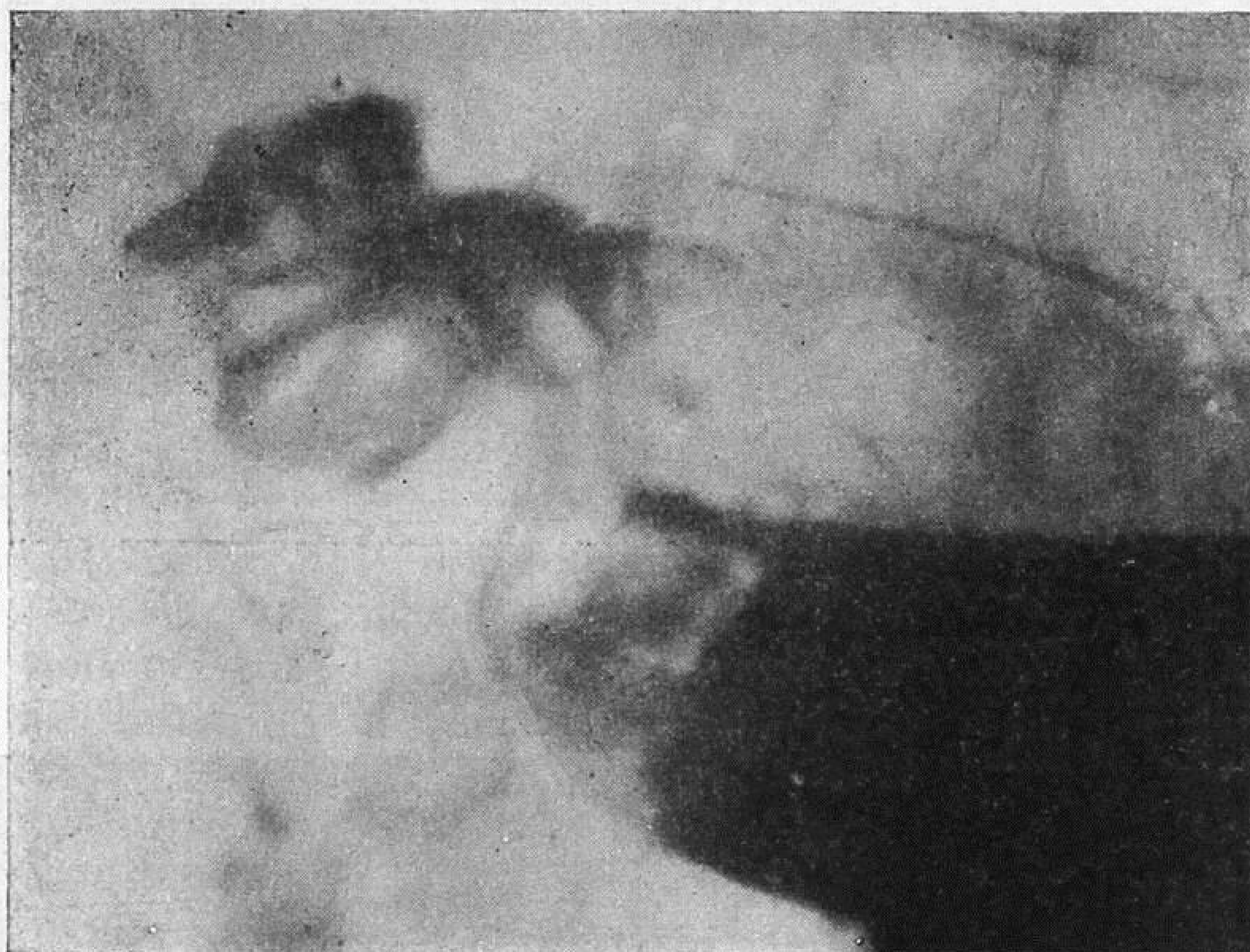
Acido cloridrico combinato: 0,40-0,50-0,40-0,35.

Acidità totale: 4-3,80-6-6,40.

L'esame radiologico di controllo dimostra che la nicchia non è individualizzabile, esistono solo delle pliche convergenti verso il centro del bulbo.

Riassunto. — Uomo di anni 15, sofferente da due anni di ulcera duodenale con forte iperacidità.

Curato in corsia con 25 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: scomparsa completa della sintomatologia subiettiva fin dai primi giorni, lieve diminuzione dell'iperacidità, aumento di Kg. 4,100 di peso, scomparsa della sindrome spastica radiologica e della nicchia. (Radiografie 3-4).



Radiografia IV. — Caso VI: dopo la cura.

Caso VII. — L. Goffredo, di anni 34, imbianchino, celibe, da Roma.

Nulla nella anamnesi famigliare.

Modico bevitore, strenuo fumatore da 15 anni, ha sofferto blenorragia e lue, che contratta otto anni fa, ha curato fino a tre mesi fa.

Nel 1928 ha cominciato ad accusare dolori con carattere di stiramento all'epigastrio, insorgenti 3-4 ore dopo i pasti, accompagnati con irradiazione dorsale e con eruttazioni non acide, cessanti con ingestione di cibo.

Tali crisi si ripetevano per 7-10-15 giorni consecutivi per dar luogo a periodi di benessere di 2-3 mesi.

Diagnosticata radiologicamente una ulcera duodenale, si sottopose a cure alcaline per le quali godè buona salute fino a tutto il 1929. Da allora i dolori si ripetono con gli stessi caratteri alternandosi con periodi di benessere più o meno lunghi.

Entra il 13 agosto per accertamento. L'E. O. è negativo.

La R. W. nel sangue è negativa.

L'esame del succo gastrico dà:

Acido cloridrico libero: assente - assente - traccie - traccie.

Acido cloridrico combinato: traccie - traccie - 1,03 - 0,72.

Acidità totale: 0,29-0,36-1,25-1,17.

Acido lattico, Hb.: assenti.

La ricerca delle emorragie occulte nelle feci è negativa.

L'esame radiologico dà: nulla a carico dello stomaco. Bulbo duodenale con deformazione tipo Akerlund e dubbia immagine di nicchia centrale. (Radiografia V).

Il p. inizia la cura che è eseguita ambulatoriamente, al peso di Kg. 61,500, e durante le 30 iniezioni non richiama alcun disturbo all'epigastrio.

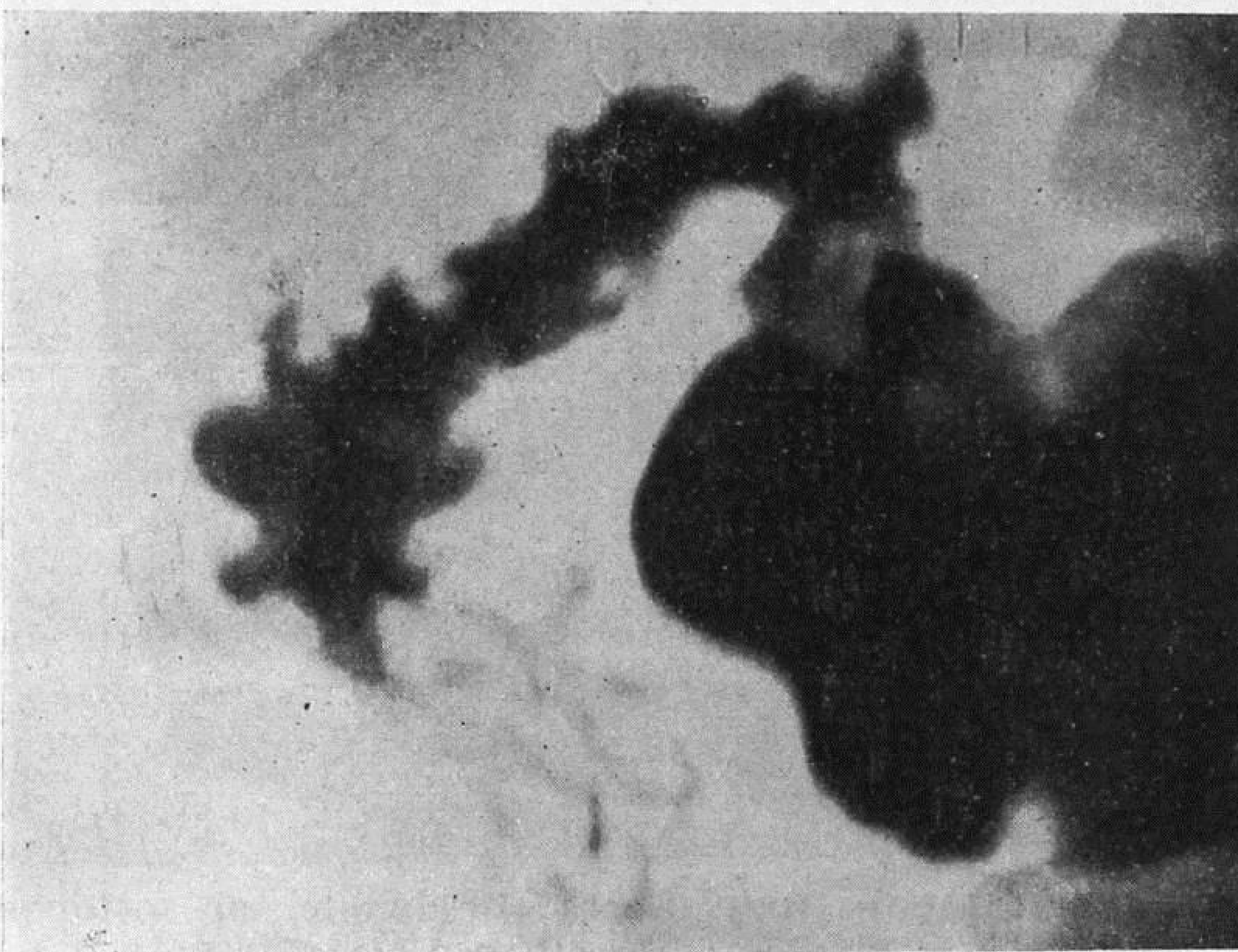
Alla fine pesa Kg. 64 e l'esame radiologico dà: iperperistalsi caratteristica del bulbo duodenale al cui centro si nota bella immagine a nicchia. (Radiografia VI).

Riassunto. — Uomo di anni 34, sofferente da 5 anni di ulcera duodenale.

Curato ambulatoriamente con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: immediata scomparsa della sintomatologia subiettiva, aumento di Kg. 2,500 di peso, invariabilità della sindrome spastica radiologica e della nicchia.



Radiografia V. — Caso VII: prima della cura.



Radiografia V. — Caso VII: dopo la cura.

Caso VIII. — D. Francesca, di anni 52, donna di casa, coniugata, da Roma.

Nulla nell'anamnesi famigliare.

Mestruata ad 11 anni, sposata a 19 con uomo sano, da cui ha avuto 10 gravidanze tutte portate a termine, con parto eutocico.

Da 7 anni soffre di dolori ad insorgenza epigastrica con diffusione a cintura alla metà superiore dell'addome e irradiazione dorsale. Indipendenti dai pasti e migliorati da ingestione di cibo, insorgono più volte al giorno provocando solo di rado vomito acquoso di sapore salato. Nonostante i diversi medicamenti presi non ha trovato giovamento, anzi è ora da un mese che i dolori suddetti l'affliggono tutti i giorni.

Entra in corsia il 12 ottobre 1933. Presenta stato di nutrizione e sanguificazione scadente, modica sensibilità alla pressione dell'ipocondrio D. sulla pararettale.

L'esame del succo gastrico dà:
Acido cloridrico libero: assente-assente-assente-1,00-1,45-1,00-0,80.
Acido cloridrico combinato: 0,20-0,10-0,30-0,30-0,20-,015-0,30.
Acidità totale: 0,80-0,15-0,70-1,90-2,30-1,65-1,50.
Acido lattico e Hb.: assenti.
L'esame radiografico dimostra: modica gastrectasia, bulbo duodenale in persistente deformazione tipo Akerlund con immagine a nicchia centrale.
Inizia la cura il 20 ottobre 1933. Il peso è Kg. 55,500.
Accusa appena disturbo epigastrico il giorno 20° di cura.
Dopo 30 iniezioni il succo gastrico da:
Acido cloridrico libero: 0,35-tracce-0,45-0,50
Acido cloridrico combinato: 0,35-0,20-0,25-0,25.
Acidità totale: 1,25-0,30-1,25-1,25.
Acido lattico e Hb. assente.
Le condizioni generali sono migliorate, ma l'esame radiologico dimostra ancora la detta deformazione tipo Akerlund del bulbo stesso con dilatazione del recesso laterale e immagine a nicchia ancora abbastanza visibile.

Riassunto. — Donna di anni 52, sofferente da 7 anni di ulcera duodenale.
Curata in corsia con 30 iniezioni di benzoato di sodio osserva: rapida scomparsa della sintomatologia subiettiva, diminuzione della acidità e lieve miglioramento della sindrome radiologica spastica e della nicchia.

Caso IX. — C. Domenico, di anni 27, contadino, coniugato, da Torrita Tiberina.
Negativa l'anamnesi famigliare.
Nei precedenti morbosi si nota la infezione malarica sofferta alla età di 16 anni.
È nell'inverno 1933 che il p. ha cominciato a lamentarsi di bruciore di stomaco, insorgente due ore dopo i pasti, accompagnato con eruttazioni acide.
Tale disturbo non presente tutti i giorni, ha ceduto dopo 2 mesi di cura confacenti per ripresentarsi nel settembre e questa volta accompagnato con dolore epigastrico insorgente 3-4 ore dopo i pasti e determinante talora vomito alimentare. Durante questo tempo si è un po' dimagrito.
Entra in corsia il 15 ottobre e l'E. O. è negativo.
Negativa è la ricerca delle emorragie occulte nelle feci.
L'esame del succo gastrico dà:
Acido cloridrico libero: assente-1,40-1,10-0,90-045-0,60.
Acido cloridrico combinato: assente-0,10-0,20-0,35-0,30-0,20.
Acidità totale: 0,45-1,95-1,90-1,60-1,05-1,15.
Acido lattico e Hb. assente.
L'esame radiografico dimostra: gastrectasia e megabulbo duodenale, che appare deformato, tipo Akerlund con nicchia evidente nel recesso superiore.
Il p. inizia la cura il 22 ottobre al peso di Kg. 59, già dopo la 5ª iniezione non avverte più disturbi e dopo l'8ª esce dall'ospedale e continua la cura ambulatoriamente fino alla 30ª iniezione senza accusare più disturbi.
Rientra per controllo radiologico, che dà presenza di megabulbo duodenale con sindrome spastica meno netta, deformazione meno evidente e nicchia difficilmente rintracciabile.
Il peso è di Kg. 61.

Riassunto. — Uomo di anni 27 sofferente da un anno di ulcera duodenale.
Curato ambulatoriamente con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: scomparsa della sintomatologia subiettiva già dopo 5 giorni di cura, aumento di Kg. 2 di peso, notevole miglioramento della sindrome spastica radiologica, ma presenza della nicchia per quanto impicciolita e difficilmente rintracciabile.

Caso X. — Z. Remo, di anni 30, celibe, tranviere, da S. Giovanni Boavista (Brasile).
Nulla nella anamnesi famigliare e precedenti patologici.
Nel gennaio corrente anno ha cominciato a soffrire dolori all'epigrastrio insorgenti circa 4 ore dopo i pasti, e cessanti con ingestione di cibo o con vomito alimentare, che il p. ha avuto talora.
Sottopostosi a dieta scrupolosa e cura di pepsina (18 iniezioni) il p. in 2 mesi e mezzo ha visto completamente scomparire ogni disturbo sì da credersi guarito.

Da circa 10 giorni ha visto ricomparire le suddette sofferenze, sì che chiede ricovero.

Entra il 26 ottobre e l'E. O. non rivela alcunchè di anormale. La ricerca delle emorragie occulte nelle feci è negativa.

L'esame del succo gastrico dimostra:

Acido cloridrico libero: 0,75-1,75-0,50-0,30-1,45-2,15.

Acido cloridrico combinato: 0,10-0,15-0,15-0,10-0,15-0,15.



Radiografia VII. — Caso X: prima della cura.

Acidità totale: 1,15-1,95-1,10-1,15-1,95-2,55.

Acido lattico e Hb. assenti.

L'esame radiologico dimostra: gastrectasia, iperperistalsi.

Il bulbo del duodeno è tipicamente deformato tipo Akerlund con immagine a nicchia sulla parete superiore.



Radiografia VIII. — Caso XI: dopo la cura

Inizia la cura ambulatoriamente il 5 novembre al peso di Kg. 82.

Alle prime iniezioni i disturbi dolorosi cessano limitandosi a senso di bruciore e acidità. Ultima crisi dolorosa il 14 novembre. Dopo di che il p. si sente benissimo, ma ciò nonostante si continua la cura fino a 30 iniezioni. Peso alla fine Kg. 84,500.

Il nuovo esame del succo gastrico dà:

Acido cloridrico libero: 0,55-1,05-0,90-1,20-1,30.

Acido cloridrico combinato: 0,10-0,15-0,15-0,10-0,10.

Acidità totale: 0,95-2,00-1,40-1,60-1,60.
Acido lattico e Hb. assente.

All'esame radiologico si nota tendenza allo spasmo del piloro, ma il bulbo si dispiega bene e non mostra più la deformazione caratteristica già notata. Vi è solo una certa dilatazione in corrispondenza del recesso inferiore ma non è visibile la nicchia.

Riassunto. — Uomo di anni 30, sofferente da un anno di ulcera duodenale.

Curato ambulatoriamente con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: scomparsa della sintomatologia subiettiva dopo 9 giorni di cura, inalterata la acidità, aumento di Kg. 2,500 di peso, scomparsa della sindrome spastica radiologica e della nicchia. (Radiografie 7-8).

Caso XI. — C. Feliciano, di anni 34, manovale, coniugato, da Genzano.

Nulla nell'anamnesi famigliare e precedenti patologici, all'infuori di una infezione malarica terzana maligna sofferta nel 1929.

Da un anno soffre di dolori epigastrici, che insorgono un'ora e mezzo dopo i pasti



Radigrafia IX. — Caso XI: prima della cura.

con eruttazioni acide, che causano spesso vomito alimentare e si calmano per lo più con la ingestione del cibo.

Entra il 1° novembre 1933 e l'E. O. non dimostra nulla all'infuori di un modico grado di epato-splenomegalia.

La ricerca delle emorragie occulte nelle feci è negativa.

L'esame del succo gastrico dimostra:
Acido cloridrico libero: 1,95-2,20-2,90-2,80-2,75.
Acido cloridrico combinato: 0,40-0,20-0,20-0,25-0,20.
Acidità totale: 2,50-3,00-2,60-2,70-2,60.
Acido lattico e Hb. assenti.

L'esame radiografico dà modica gastrectasia, bulbo del duodeno deformato con grossa immagine a nicchia nel recesso anteriore.

Inizia la cura il 10 novembre 1933 al peso di Kg. 60 e la continua ambulatoriamente.

Alla 9ª iniezione i disturbi cessano e non riappaiono per tutta la cura proseguita fino a 30 iniezioni. A questo punto il peso è di Kg. 69,600.

L'esame del succo gastrico dimostra:
Acido cloridrico libero: 1,70-0,20-traccie-1,75-1,20.
Acido cloridrico combinato: 0,30-0,25-0,25-0,45-0,30.
Acidità totale: 2,00-0,70-0,40-2,10-1,70.
Acido lattico e Hb. assenti.

All'esame radiografico di controllo si nota: bulbo duodenale sempre deformato e irrequieto, ma non è possibile che in un solo seriogramma ricostruire l'immagine della nicchia.

Riassunto. — Uomo di anni 34 sofferente da un anno di ulcera duodenale con iperacidità.

Curato ambulatoriamente con 30 iniezioni di benzoato di sodio, osserva: scomparsa della sintomatologia subiettiva dopo 9 giorni di cura, lieve diminuzione dell'acidità, lieve diminuzione di peso di gr. 400, persistenza della sindrome spastica radiologica mentre la nicchia appare difficilmente rintracciabile. (Radiografie 9-10).



Radiografia X. — Caso XI: dopo la cura.

Caso XII. — P. Costantino, di anni 39, da Roma, rappresentante, coniugato.

È stato sempre bene fino a 7 anni fa. Da detto tempo ha cominciato a soffrire di pesantezza gastrica circa 3, 4 ore dopo i pasti. Tale pesantezza si è poi fatta dolorosa con irradiazione posteriore sinistra spesso accompagnandosi a vomito, mai a melena ed ematemesi. I fenomeni morbosi sono stati sempre più accentuati in inverno, pur subendo periodi di completa remissione.

Entra il 6 novembre 1933 e l'E. O. non rileva nulla di particolare.

Negativa è la ricerca delle emorragie occulte nelle feci.

L'esame del succo gastrico dà:

Acido cloridrico libero: 1,85-0,55-1,80-2,70-2,25.

Acido cloridrico combinato: 0,20-0,30-0,35-0,25-0,25.

Acidità totale: 2,15-1,40-2,50-3,30-2,90.

Acido lattico e Hb. assenti.

L'esame radiografico dimostra: modica gastrectasia, iperperistalsi, bulbo duodenale in permanenza deformato, con spasmo medio bulbare e doppia immagine a nicchia vis-a vis.

Inizia la cura l'11 novembre 1933 al peso di Kg. 56.

Il p. fa cura ambulatoria e attende a tutti i suoi affari. Per 15 giorni persiste la sindrome dolorosa, poi cessa, ma per precauzione si eseguiscono XL iniezioni.

A cura ultimata l'esame radiografico dimostra:

Spasmo pilorico persistente, tenace, che non permette la visione del duodeno sempre mal dispiegato.

Riassunto. — Uomo di anni 39, sofferente da 7 anni, di ulcera duodenale con iperacidità.

Curato ambulatoriamente con 40 iniezioni di benzoato di sodio osserva: scomparsa della sintomatologia subiettiva dopo 15 giorni di cura, ma persistenza della sindrome radiologica.

Caso XIII. — Z. Antonio, di anni 26, dottore in legge, celibe, da Sezze.

Negativa l'anamnesi famigliare e i precedenti fisiologici.

Circa 8 anni fa ebbe a soffrire di infezione malarica recidivata più volte durante 7 mesi.

Indi è stato sempre bene fino a 4 anni fa epoca in cui cominciò a soffrire dopo i pasti di pesantezza all'epigrastrio, con senso di bruciore ed eruttazioni acide. Talora

tali disturbi gli hanno procurato vomito, ma non pare abbia mai avuto ematemesi o melena. Tali disturbi sono sempre persistiti accentuandosi nei mesi estivi e il p. è più volte ricorso a sanitari e radiologici, che non hanno però fatto diagnosi della sua sofferenza.

Attualmente la sofferenza è aumentata accompagnandosi con un vomito frequente.

È dimagrito di circa Kg. 10.

Entra il 30 ottobre 1933.

La ricerca delle emorragie occulte nelle feci è negativa.

L'esame del succo gastrico dimostra:

Acido cloridrico libero: 0,50-0,70-0,35-0,25-0,10.

Acido cloridrico combinato: traccie-0,15-0,10-0,25-0,10.

Acidità totale: 0,85-1,40-0,70-0,35-0,35.

Sangue e acido lattico assenti.

L'esame radiografico dimostra: piccola immagine a nicchia in corrispondenza della piccola curvatura dello stomaco, persistente in tutti i radiogrammi.

Inizia la cura ambulatoriamente il 7 novembre 1933 al peso di Kg. 57,200 osservando il più completo riposo in letto durante la giornata.

Nei primi giorni il p. ha accusato più sofferenza e si è sentito subito meglio, ma il giorno 13 novembre è colto da pesantezza subito dopo il pasto di mezzogiorno e alla sera vomita.

Il disturbo si ripete con gli stessi caratteri nei giorni 14 e 15, e il 16 la pesantezza e il vomito si presenta anche alla sera.

A tal punto alla cura del benzoato di sodio, e al riposo più completo si associa la prescrizione di dieta leggera e liquida e l'uso di alcalini. Ciò nonostante i disturbi si presentano con gli stessi caratteri sia il giorno 19 che il 20. Dopo di che inizia un miglioramento progressivo sì che il 23 il p. dice di sentirsi bene e tale sensazione persiste fino al 30 novembre. Da tale giorno, benchè la cura venga osservata scrupolosamente, il p. comincia a lamentarsi di acidità, cui dal 7 dicembre si riassocia la pesantezza epigastrica e anche il vomito.

Si persevera ancora nella cura, ma persistendo i disturbi suddetti e scadendo le condizioni del p. si sospende tale metodo il giorno 15 dicembre dopo 38 giorni di osservazione.

Il nuovo esame radiografico dimostra inalterata l'immagine a nicchia sulla piccola curvatura.

RIASSUNTO. — Uomo di anni 26 sofferente da 4 anni di ulcera gastrica.

Curata ambulatoriamente con 37 iniezioni di benzoato di sodio, tale cura viene sospesa per la persistenza della sindrome clinica e radiologica.

Dall'esame dei casi suddetti risulta che noi abbiamo portato la nostra osservazione su tredici casi di ulcera, di cui dodici duodenali e una gastrica. In tutti la diagnosi era chiara ed evidente non solo clinicamente ma anche al controllo radiologico. Tutti erano soggetti nel pieno delle forze essendo in età dai quindici ai cinquantadue anni e non presentavano complicanze dell'ulcera o sindromi associate se si eccettua una lue curata per otto anni nel caso VII e la malaria pregressa nei casi IX-XI-XIII. Tutti abbiamo sottoposto ad una cura, che, in considerazione degli effetti benefici più o meno pronti, abbiamo prolungato da un minimo di venticinque a un massimo di quaranta iniezioni.

Di tali soggetti sei sono stati curati in corsia gli altri sette hanno compiuto in corsia gli accertamenti e i controlli, ma sono stati curati ambulatoriamente.

Tranne un passeggero deliquio presentato dal caso I durante la II iniezione, la terapia endovenosa è stata sopportata benissimo e non ha dato luogo ad inconvenienti.

Clinicamente e subbiettivamente si sono avute undici guarigioni, un miglioramento e un caso invariato e nei casi così detti guariti la scomparsa della

sintomatologia subbiettiva si è raggiunta per lo più nei primissimi giorni di cura o al massimo entro quindici giorni.

La rapidità di effetto non è in rapporto con la età del soggetto nè con quello della lesione, chè ugualmente si è comportato il sofferente da un anno e quello da venti, limiti estremi fra cui si comprendono i nostri infermi; ma è piuttosto in rapporto con il riposo più o meno completo osservato dal p. mentre infatti i sei casi (I, II, III, V, VI, VIII) curati in corsia hanno visto scomparire immediatamente i loro disturbi, tranne il V in cui tale risultato si è raggiunto dopo tredici iniezioni, dei casi (IV, VII, IX, X, XII, XIII) curati ambulatoriamente il XIII è rimasto invariato, il IV è migliorato e solo il VII ha avuto la immediata scomparsa delle sofferenze mentre gli altri hanno raggiunto tale risultato fra un minimo di V e un massimo di XV iniezioni.

La vittitazione pressochè normale consigliata in tale cura e perfettamente tollerata dai p. ci permette di riferire l'ottimo risultato ponderale ottenuto da questi infermi. Su dieci di essi, contiamo infatti un caso (XI) di diminuzione di g. 400, un caso (IV) invariato, che è quello solo migliorato subbiettivamente, e otto notevolmente migliorati sì da raggiungere degli aumenti che vanno da un minimo di g. 2000 (III, IX) a un massimo di g. 6800 (V).

Il succo gastrico, su nove casi controllati, ha dimostrato aumento del valore massimo di acidità in un caso (III), uguaglianza in due (II, X) e lieve diminuzione negli altri sei.

Ma se l'esame clinico e chimico dei risultati immediati di tale cura sembra concordare con i dati di Bazzano, Godoy e Cecchini, purtroppo questa brillante statistica si immiserisce notevolmente quando andiamo a considerare tale risultato alla luce del controllo radiologico: l'unico, che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, può permettere di porre con sicurezza la diagnosi di ulcera gastro-duodenale, l'unico che possa darci ragguagli, fino ad un certo punto, sullo stato e sulla evoluzione della lesione ulcerosa stessa.

Con tale mezzo noi vediamo che invariato è rimasto l'aspetto *radiologico* non solo dei due casi (XIII, IV) rispettivamente invariato e migliorato clinicamente, ma anche dei casi VII, XII clinicamente guariti. Circa gli altri poi si nota una sicura modificazione del referto radiologico in ciò che rappresenta la sindrome spastica, che o scompare come nel caso I o migliora più o meno come nei casi II, III, V, VIII, IX mentre la immagine a nicchia tuttora sempre persiste, anche se impicciolita e di ricerca più difficile, lunga, minuziosa e corredata di particolari accorgimenti dell'arte (diverse proiezioni e accorta compressione).

Dopo una analisi così accurata noi vediamo che i casi in cui alla guarigione clinico-subbiettiva si associa la scomparsa dei sintomi radiologici si riducono soltanto a due VI, X) che dobbiamo accettare anche con riserva quando teniamo a mente come la immagine a nicchia sia funzione dell'edema della mucosa dei bordi dell'ulcera e dello spasmo della *muscularis mucosae*, fatto quindi che ci autorizzerà a parlare di guarigione solo se a distanza di anni i sintomi clinico-radiologici oggi raggiunti si saranno mostrati inalterati e inalterabili.

E appunto in omaggio a tale considerazione che per primo si è posta fin dalla sua prima nota il creatore del metodo che ho voluto attendere fino ad oggi a rendere noti questi miei risultati dopo che per parecchi mesi ho potuto seguire i primi casi da me studiati.

Di questi posso infatti riferire quanto segue:

Il caso I clinicamente guarito, radiologicamente migliorato, è stato bene dal gennaio all'agosto 1933, ma in tale epoca i disturbi gastrici sono ricominciati con lo stesso tipo di prima.

Il caso II, clinicamente guarito, radiologicamente migliorato, ha goduto dal febbraio all'ottobre 1933 ottima salute, si che ha potuto accudire alle sue normali occupazioni, si è permesso qualunque alimento, ed ha perfino ripreso l'uso del fumo; ma da tale epoca i disturbi digestivi sono ricominciati seppure sopportabili.

Il caso IV, considerato clinicamente migliorato e radiologicamente invariato, ha ripreso quasi subito a lamentarsi dei suoi disturbi.

Il caso V è stato perduto di vista.

Il caso VI, clinicamente e radiologicamente guarito, dal giugno ad oggi non ha accusato disturbo e gode ottima salute.

Il caso VII, clinicamente guarito, radiologicamente invariato, dall'ottobre ad oggi ha avuto qualche fugace disturbo di stomaco benchè adesso goda ottima salute.

Il caso VIII, clinicamente guarito, radiologicamente appena migliorato a meno di due mesi dal termine della cura ha riaccusato i suoi disturbi.

Non consideriamo i casi IX, X, XI, XII che stanno bene ma la cui dimissione dalla cura risale a troppo poco tempo.

Il caso XIII tormentato più o meno dalle sofferenze durante la cura è stato operato ed ha subìto brillantemente la resezione di un tratto di stomaco lungo cm. 20 sulla grande curvatura e cm. 7 sulla piccola, che presenta una classica ulcera di cm. 2 di diametro tutt'ora ben limitata alle pareti dello stomaco.

Queste osservazioni ci dimostrano che il concetto di guarigione clinico è quanto mai vago e impreciso. Esso non può porsi se non è corroborato dal tempo.

Là dove il controllo radiologico discordava dall'andamento clinico immediato, la osservazione successiva ha dimostrato tutta la verità del suo asserto. Il miglioramento radiologico quindi deve essere considerato quale sicura espressione dell'attenuazione dei sintomi locali e non un inizio di guarigione.

L'intervento chirurgico eseguito in uno dei casi non ha riscontrato quelle complicanze e quella degenerazione cancerosa, che taluni ricercatori hanno imputato quali cause dell'insuccesso di questa terapia.

Due casi ancora concordano con i risultati delle osservazioni finora riferite.

CASO III. — P. Elio, dimesso dal padiglione Baccelli l'8 marzo 1933, guarito clinicamente, migliorato radiologicamente dopo trenta iniezioni di cura, rientra il 12 maggio 1933 perchè ha visto da qualche giorno ricomparire i soliti disturbi con il solito tipo.

Le sue condizioni generali sono buone e il peso è di Kg. 70,600.

Un nuovo esame del succo gastrico dà:

HCl libero: assente-0,58-0,25-0,43-assente-assente.

HCl combinato: 0,22-0,36-0,22-0,26-assente-0,15.

Acidità totale 1-3-1,80-2,60-0,40-1,40.

Un nuovo esame radiologico dimostra: persistente deformazione duodenale con spasmo medio bulbare, recesso inferiore dilatato e dubbia immagine di nicchia.

Si sottopone allora ambulatoriamente a nuova cura di benzoato di sodio per cui vede cessare quasi subito i disturbi gastrici, ma la prosegue per trenta iniezioni, dopo di che il suo peso è rimasto invariato, si sente bene, mangia tutto, ma all'esame radiografico

le condizioni sono pressochè immutate e in qualche radiogramma si può riconoscere un immagine riferibile a nicchia.

Se ne desume che anche questa volta il p. ha rapidamente riacquistato le sue buone condizioni subbiettive, ma radiologicamente si dimostra il persistere della malattia, cosa dimostrata successivamente dal fatto che il p. ha goduto buona salute; ma pochi giorni fa ha cominciato ad accusare di nuovo i suoi disturbi.

Caso XIV. — M. Giulio, di anni 26, autista, celibe da Grosseto.

Forte fumatore, sofferente di blenorragia cronica. Ebbe malaria a sedici anni, contusione frontale a venti, adenite ascellare acuta a ventiquattro.

È sofferente da sette anni di dolori crampiformi all'epigastrio, insorgenti due ore dopo i pasti e momentaneamente calmati dall'ingestione di cibo. Tali dolori, presenti periodicamente, si sono fatti quotidiani in questi ultimi tempi accompagnandosi con irradiazione dorsale, con eruttazioni e rigurgiti acidi e con deperimento.

Entra in corsia il 4 maggio 1933 e all'esame radiografico presenta: modica gastrectasia con peristalsi vivace sulle due curve, immagine di nicchia in corrispondenza dell'apice del bulbo duodenale.

Il 10 maggio 1933 al peso di Kg. 57,100 viene sottoposto a cura di benzoato di sodio. Dopo qualche giorno i disturbi gastrici sono cessati ma la cura viene continuata per ventisei iniezioni. In tale momento il p. è costretto a lasciare improvvisamente l'ospedale onde non fu possibile eseguire i controlli radiologici.

Ma il suo florido stato di salute ha breve durata.

Il 4 novembre 1933 il p. rientra in corsia perchè dal luglio soffre di nuovo dei suoi dolori epigastrici.

Il peso è pressochè invariato e un esame radiografico di controllo dimostra: netta immagine a nicchia nel bulbo duodenale.

Il p. si pone questa volta in riposo e si sottopone a cura ricostituente. Esce migliorato il 27 novembre; ma chiede ricovero d'urgenza il 18 dicembre in preda a stato di anemia acuta da ematemesi e melena.

Mi è sembrato utile riferire questi due casi perchè ci hanno dato modo di seguire gli effetti lontani della cura di benzoato di sodio attraverso i controlli clinici e radiologici.

Dunque i miei quattordici casi tranne uno si sono rapidamente giovati della cura raggiungendo nello stato generale, in linea di massima, risultati insoliti nella cura di questa affezione.

Se però questo obbiettivo del Bazzano è completamente raggiunto, non possiamo ugualmente sottoscrivere per il risultato circa la guarigione.

I miei infermi senza presentare alcuna di quelle complicanze locali o generali che possono giustificare l'insuccesso hanno tutti recidivato tranne due.

Possiamo dunque affermare che il benzoato di sodio guarisce l'ulcera gastro-duodenale?

Non mi pare, almeno alla luce dei miei quattordici casi seguiti per vario tempo e con la massima cura e interesse.

Nè mi si può imputare che la cura sia stata seguita per troppo breve tempo, chè abbiamo sempre consolidato la apparente guarigione clinica con almeno venti iniezioni.

E se avessi dovuto riferirmi alla guarigione radiologica, Sforza e Pozzi ci hanno dimostrato come questa sia vana impresa anche per cento iniezioni, ammesso poi che la scomparsa dei sintomi radiologici, nei quali tanta parte ha lo spasmo, possa realmente indicare che la guarigione è veramente raggiunta.

Posso dunque concludere che su quattordici casi di ulcera gastro-duodenale si sono avuti: un insuccesso, undici miglioramenti e al massimo due guarigioni; dico così perchè solo in questi due si è raggiunta la scomparsa della sindrome clinica e radiologica, che si mantiene rispettivamente da sette e due mesi.

Tempo troppo breve però per poterla definire in maniera assoluta in una malattia come questa, che dà delle remissioni spontanee anche di anni (vedi caso II). Questa giustificata perplessità mi induce a considerare il benzoato di sodio quale il più attivo ed efficace coadiuvante della terapia medica dell'ulcera gastro-duodenale, ma non lo specifico che da anni affannosamente si ricerca.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce su quattordici casi di ulcera gastro-duodenale curati con il metodo di Bazzano al benzoato di sodio endovenoso.

Attraverso i controlli clinici e radiologici ripetuti anche a distanza di tempo è dubbioso di aver raggiunto la guarigione in due casi. Gli altri rapidamente migliorati hanno più o meno rapidamente recidivato.

Nega quindi potere di specifico al benzoato di sodio riconoscendogli però il merito di essere il più attivo ed efficace coadiuvante della terapia medica dell'affezione studiata.

BIBLIOGRAFIA.

Bazzano S. Rendiconti del R. Istituto Lombardo di Scienze e lettere. Serie II, vol. LXV, fasc. VI-X.

Id. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 23, 1932, e pp. 1-14 dell'estratto 1933.

Id. Atti del XXXVIII Congresso di medicina interna, Roma, 1932.

Id. La medicina del lavoro, n. 4, aprile 1933.

Devoto L. Rend. del R. Ist. Lomb. di scienze e lettere, vol. 65, fasc. XI-XV, 1932.

Id. Atti della Soc. Ital. Per il progresso delle Sc., ottobre 1932, Roma.

Mangiagalli L. *Il trattamento medico dell'ulcera gastrica e duodenale.* Rass. Clinico-Scientifica, n. 7-8-9, 1933.

Messini M. *La terapia dell'ulcera gastrica e duodenale.* Le forze sanitarie, n. 2-3, 1932.

Id. *Il benzoato di sodio nella cura dell'ulcera gastro-duodenale.* Le forze sanitarie, n. 20, 1933.

Id. *Problemi moderni di terapia.* Le forze sanitarie, n. 34, 1933.

Micheli F. *Sulla terapia medica della ulcera gastrica e duodenale.* Le forze sanitarie, n. 27, 1933.

Godoy C. La medicina contemporanea, n. 5, 1933, Lisbona.

Cecchini A. Atti della Soc. Lomb. di Med., vol. 1, n. 4, 1932.

Parenti G. Giorn. di Clin. Med., a. XIV, fasc. VI, 1933.

Pozzi e Sforza. *Trattamento dell'ulcera gastro-duodenale.* Policlinico, Sez. Med., n. 9, a. 1933.

III.

Sanatorio Popolare « Vincenzo Cervello » di Palermo.
Direttore: Prof. Vincenzo Fici.

Su di un caso di echinococcosi metastatica polmonare (*).

Dott. Virgilio Maccone, assistente.

L'echinococcosi metastatica del polmone è una delle complicazioni più rare dell'infestione dovuta alla *taenia echinococcus* nell'uomo. Abbastanza scarsa infatti è la letteratura che si riferisce a questo quadro morboso. I primi casi furono raccolti, in numero di 16, nella monografia della dottoressa E. Dévé Boppe (1916); in seguito F. Dévé pubblicò un caso nel 1927, Da Passano e di Di Barbazza un altro nel 1931. In Italia si conoscono i due casi del Masci (1922-1923), un terzo di Businco O. (1928), un quarto di Airale, descritto dal punto di vista radiologico (1933).

Prima ancora che fosse stato riscontrato clinicamente, il quadro dell'echinococcosi polmonare, fu riprodotto, in via sperimentale, dal clinico Dévé; egli ottenne l'attecchimento delle cisti proligere iniettandole in trachee di conigli. Questi studi vennero ripresi e continuati, per mettere in luce la patogenesi dell'echinococcosi primitiva, dall'australiano Bird (in Australia infatti è stata osservata la grande frequenza di localizzazioni primitive nel polmone), e fra noi dal Casoni, dall'Antonucci e dal Businco A. e sua Scuola. L'ipotesi del meccanismo bronchigeno o inalatorio è discussa da una numerosa schiera di AA., in seguito agli esiti, quasi costantemente nulli, dei tentativi di innesto per inalazione. Businco A., dietro alla vasta sua esperienza su materiale umano ed animale, affermò che tale innesto fallisce perchè l'ambiente bronchiale non possiede l'acidità sufficiente nè la composizione dei succhi necessaria a liberare l'embrione dal suo rivestimento chitinoso.

Altra evenienza nella patogenesi dell'echinococcosi primitiva del polmone sarebbe quella avanzata da Chacherau, secondo il quale l'oncosfera seguirebbe la via delle vene porte accessorie (emorroidarie - pudende - cava inferiore - cuore destro - circolo polmonare), evitando così il passaggio e la localizzazione nel fegato. Questa via è sembrata a qualche A. troppo lunga ed indiretta, sopratutto in considerazione della difficoltà di dimostrare movimenti attivi dell'embrione idatideo. Neisser pensò che l'embrione potesse attraversare la parete dell'intestino per cadere nel circolo linfatico, da cui, per via sanguigna, sarebbe trasportato nel polmone, senza attraversare il fegato. Antonucci ammise che l'embrione esacanto, liberatosi nel lume intestinale, per la via della porta, potesse raggiungere il fegato, e, qualora il suo diametro fosse minore del calibro dei capillari intraepatici — per uno scarso sviluppo dovuto a condizioni di vita sfavorevoli —, potesse sboccare nella

(*) Comunicazione alla Sezione regionale siciliana della Federazione Italiana Nazionale Fascista per la lotta contro la Tubercolosi; seduta del 9-II-1934, XII, in Palermo.

cava, e di qui pervenire al cuore destro ed al circolo polmonare. Businco A. non credette necessaria l'ipotesi di un vizio di sviluppo, e fece notare che, mentre l'embrione idatideo misura da 25 a 36 micron, il calibro dei capillari varia da 7 a 150 micron. Per questo A., nella genesi dell'echinococcosi primitiva, la via più frequente sarebbe quella attraverso il fegato.

Circa la patogenesi della forma metastatica, l'ipotesi emessa dal Perroncito, del passaggio diretto dell'echinococco dal fegato attraverso il diaframma, è stata di recente assai criticata, perchè l'embrione idatideo, come già dicemmo, è reputato immobile. Dévé ha opinato che il quadro metastatico fosse dovuto al trasporto a distanza non di embrioni, ma di scolici vivi, che fossero messi in libertà dalla rottura spontanea o provocata della cisti primitiva, e che, nell'organo di arrivo, si sviluppassero, per trasformazione idropica, in vescicole figlie. La cisti madre sarebbe ubicata nel cuore destro (75 % dei casi), nel fegato, nelle ossa iliache, cioè in organi il cui territorio sanguigno domina il polmone (Dévé F.); il trasporto avverrebbe per via venosa. Due soli casi sono stati descritti di disseminazione metastatica per via arteriosa (Dévé F., Businco A.). Lo stesso Dévé, in studi recenti, è tornato ad affermare, anche nella patogenesi dell'echinococcosi secondaria, l'origine bronchiale, già da lui ammessa fin dal 1904, prospettando la possibilità che la cisti primitiva abbia sede nello stesso polmone, e che, in occasione di una vomica, si produca una disseminazione broncogena. Per i casi da loro descritti, Da Passano e Di Barbazza ed Airale ammettono come probabile tale patogenesi.

La localizzazione della cisti idatidea nel polmone è generalmente primitiva (7-12 % di tutti i casi). Per lo più, la cisti è unica, tutt'al più duplice; Aschoff, Kaufmann, Foà avvertono però che la presenza di un numero maggiore non è evenienza del tutto eccezionale. L'oncosfera, chiusa nella sua membrana connettivale, si localizza nel parenchima polmonare, e vi subisce un accrescimento uniforme, eccentrico, generando un'azione irritativa, con reazione vitale, per cui viene circondata di tessuto connettivo giovane, riccamente vascolarizzato. Quando il numero delle cisti è elevato, si ha una notevole riduzione della superficie respiratoria per distruzione e compressione del parenchima, e per stenosi dei piccoli bronchi. Anche i vasi vengono compressi ed occlusi, donde stasi ed ipertensione del piccolo circolo, con le note conseguenze sul cuore destro. In queste condizioni, facilmente si determinano fatti di bronchite e broncopolmonite pericistiche. Nel caso in cui le cisti siano in vicinanza della pleura, possono aversi pleuriti essudative. Alcuni AA. (Escudero) pensano che queste siano piuttosto rare, mentre sarebbero più frequenti le pleuriti secche sinfisarie; ciò spiegherebbe la rarità delle rotture endopleuriche delle cisti. Frequenti sono invece le rotture nel lume bronchiale con vomiche o, addirittura, con l'espulsione di vescicole intere. Le cavità cistiche residuali possono, se il parenchima polmonare ancora elastico si riespande, collabire, oppure infettarsi e dare luogo ad ascessi quando non avvenga retrazione per la rigidità della capsula pericistica, in cui, talvolta, si depositano sali di calcio. Il volume delle cisti può essere diverso, secondo le varie epoche di disseminazione; infatti è stato accertato che la cisti madre può rompersi e versare in circolo gli scolici, richiudendosi poi in modo tale, che anche il più accurato esame macro e microscopico non riesce a scoprire traccia dell'avvenuta soluzione di continuo.

Il decorso della malattia è subdolo e lento: nel caso di echinococco isolato del polmone, Escudero afferma che il periodo minimo di latenza clinica sia da uno a due anni, tempo che la cisti occupa per raggiungere il volume di una noce. Nell'echinococcosi multipla questo periodo dovrebbe essere, noi crediamo, alquanto minore.

La sintomatologia (Dévé, Dieulafoy, Masci, Businco O.) è oscura e non caratteristica. Al primo periodo di latenza, in cui la cisti madre, sita nel cuore destro, nel fegato o altrove, non dà segni clinici, segue quello caratterizzato da tosse frequente, stizzosa, cui si aggiungono poscia escreato mucoso o muco-purulento, piccole e ripetute emottisi o strie di sangue nell'espettorato, dispnea anche nel riposo. Durante questo periodo si possono avere segni di anafilassi, dai più gravi (collasso cardio-vascolare) ai più lievi (orticaria); vomiche di liquido cistico; possono essere accusati dolori toracici a tipo intercostale o a tipo pleurico; si può avere anche febbre continua, più o meno fortemente remittente, che talvolta, come ha descritto il Dieulafoy, nel caso di vasta caverna idatidea non ben drenata (tisi idatidea), può assumere i caratteri di febbre etica, con brivido iniziale e brusche remissioni, accompagnate da profusi sudori notturni e da emaciazione, tranne che in questa non frequente evenienza, lo stato generale di nutrizione si conserva buono per lungo tempo. In ultimo interviene una stasi circolatoria con dispnea intensa, cianosi, edemi generalizzati. L'infermo muore per insufficienza cardiaca.

I segni obiettivi descritti dagli AA. sono risultati piuttosto scarsi e quasi negativi: stato generale buono, tachipnea, dispnea, colorito delle mucose subcianotico, esame obiettivo polmonare negativo, ventricolo destro ipertrofico e dilatato. La pleurite, il pneumotorace, il pio-pneumotorace, le formazioni cavitarie, complicazioni assai rare, possono rivelarsi con la nota loro sintomatologia semeiologica.

I dati di laboratorio che possono, almeno in parte, illuminare l'oscuro quadro clinico, sono quelli stessi di cui si fa ricerca per il caso di altre localizzazioni dell'echinococco. Sono principalmente rappresentati: dall'eosinofilia sanguigna, dalla intradermoreazione (Casoni), dalla sottocutireazione (Pontano), dalla deviazione del complemento (Ghedini-Weinberg). Si conoscono altre ricerche, come le reazioni: meiostagminica, di precipitazione, di Abderhalden, dell'indice antitriptico, l'enzimoreazione (Pinelli). Codesto A., che ha studiato l'argomento in una ampia monografia, ha affermato che queste ultime sono assai poco attendibili dal punto di vista clinico, mentre ha ritenuto che la intradermoreazione e la sottocutireazione siano le prove con le quali è possibile, nella maggior parte dei casi, svelare l'idatide, pur mettendo in evidenza solo lo stato di ipersensibilità della cute o del cellulare sottocutaneo, non l'ipersensibilità anafilattica generale. Vi sono però AA. poco favorevoli anche a queste prove biologiche; Antonelli e Panagia — citiamo solo i più recenti — hanno trovato intradermoreazione positiva precoce nel 24 % di soggetti esenti da cisti idatidea, tardivamente positiva nel 16 %; associazione tra reperto ematico e intradermoreazione positiva nel 9 % dei non portatori di cisti di echinococco; eosinofilia consecutiva ad intradermoreazione nel 19 % di soggetti indenni, ma affetti da svariati altri stati morbosi (parassiti intestinali, asma bronchiale, intossicazione da benzolo). Nell'echinococcosi polmonare l'esame microscopico dell'escreato dimostra solo una

flora batterica banale, non uncini nè scolici, che si trovano solo in coincidenza di vomiche (Dévé, Masci). È l'esame microscopico che consente la diagnosi, quando rivela pezzi di membrana cistica o, addirittura, vescicole intere.

Data la modicità di segni subiettivi ed obiettivi e lo scarso affidamento delle ricerche di laboratorio, l'indagine radiologica in questa malattia assume un grande valore. Il quadro, supposto con acume da Dévé E., fu descritto per la prima volta da Masci nel 1922; ombre rotondeggianti, di grandezza identica o, variabile, da una nocciola ad una noce, a limiti netti, disseminate irregolarmente nei campi polmonari. Possono coesistere anche ombre anulari, espressione delle cavità residue alle vomiche; e tutti i vari segni radiologici delle complicazioni comuni nell'echinococcosi polmonare (pleurite, focolai broncopneumonici, atelettasie, pneumotorace). Sull'argomento è tornato più tardi (1928) Businco O., che ha aggiunto il segno dell'ingrandimento e della deformazione del limite destro del cuore, nel caso — come abbiamo detto, piuttosto frequente — in cui la cisti primitiva risieda nelle pareti dell'atrio destro. Codesti segni sono ormai riportati in numerose opere di radiodiagnostica (Busi, Milani, Lenk, Schinz, Sergent), come quadro tipico di questa forma morbosa. Eppure, anche per esso, può valere almeno una parte delle osservazioni che una schiera numerosa di AA. ha fatto circa la diagnostica differenziale radiologica delle immagini a tipo cistico endopolmonari. Infatti, mentre Assmann, Winberg, ecc., hanno considerato le ombre rotonde a opacità omogenea, a contorni netti e regolari, che spiccano sul parenchima polmonare sano, come elementi di diagnosi diretta, altri AA. hanno ritenuto che l'echinococco si può, per l'iconografia radiologica, paragonare a tutti i processi morbosi caratterizzati da accrescimento a tipo eccentrico; e quindi ai tumori benigni in generale, che spostano egualmente, in tutti i sensi, il parenchima viciniore: mentre è noto che i tumori maligni crescono infiltrando il tessuto in cui si sviluppano. Tuttavia il blastoma può assumere a volte crescenza prevalentemente eccentrica, dando quindi le immagini, che furono ritenute caratteristiche del primo tipo. Così possono entrare nella discussione diagnostica: il sarcoma primitivo del polmone (Mantovani, ecc.) e le metastasi sarcomatose; i fibromi e neurofibromi intratoracici (Canigiani, Sergent), le cisti dermoidi, i condromi, il linfogranuloma maligno nella sua varietà polmonare (Schaefer e Wurm, Bobretzkaja e Porchownik, Held, Saupe); la gomma luetica solitaria e multipla (Sergent e Renda, Darbois e Sobel); il carcinoma metastatico nella forma produttiva a noduli (Bagliani, Blefari Melazzi, Milani, Béclère e Ronneaux, Pires de Campos e De Almeida Toledo, Segre, Gortan e Winternitz); la pleurite saccata interlobare (Serafini, Barbonneix, Pollet Levi e Fleischner, Werkenthin, Baumgartner), e perfino la cisticercosi del polmone (Hecker e Kellner). Quindi la nettezza dei contorni, che poteva sembrare segno patognomonico della cisti di echinococco, non ne è il reperto esclusivo; d'altro canto, i contorni sfumati possono esistere nelle cisti idatidee per reazione del tessuto polmonare circostante (Blefari Melazzi). E ancora, in molti casi di echinococco polmonare, specialmente per quelle piuttosto grosse, site in vicinanza della parete o della base, non si riscontra un altro dei segni reputati caratteristici: la sfericità dell'ombra, poichè, per l'adattamento della parete alla ineguale pressione circostante, le cisti assumono forma oblungata, ovoidale (Businco O., Abbate). In questo campo alquanto controverso, sono preziosi i segni ra-

diologici differenziali descritti da Escudero e Nemenow: praticando due radiografie, l'una in inspirazione forzata e l'altra nella massima espirazione, o l'una in decubito orizzontale e l'altra in posizione verticale, si mettono in evidenza modificazioni di forma che i tumori liquidi subiscono coi movimenti respiratori e colle variazioni del decubito.

Per non fuoriuscire dai limiti imposti al presente lavoro, tralasciamo di esporre le ormai note caratteristiche radiologiche dei processi morbosi di cui sopra abbiamo fatto cenno, che danno ombre uniche o poco numerose, e tracciamo solo i segni differenziali delle affezioni che possono presentare il quadro di multiple ombre rotondeggianti disseminate. Nelle metastasi carcinomatose le ombre ilare e mediastinica sono ingrandite per l'infiltrazione delle ghiandole tracheo-bronchiali; la sede preferita è quella basilare (Bagliani); la tonalità d'ombra è più intensa che non nell'echinococco; il cuore non è ingrandito nè deformato (Businco O.). L'esame radiologico in serie (Blefari Melazzi) è un mezzo prezioso di diagnostica differenziale, in quanto mette in evidenza il rapido sviluppo dei tumori. Per le gomme multiple del polmone, starebbero le deformazioni cicatriziali retraenti, caratteristiche della sifilide (Darbois e Sobel); l'accentuazione della trama peribronchiale (Sergent), l'ingorgo delle ghiandole ilari. La tubercolosi polmonare nella sua forma di bronco-pneumonite cronica a grossi nodi dà ombre disseminate, ma piuttosto piccole e localizzate in prevalenza nelle regioni apicali, all'opposto dell'echinococco, che, come tutte le altre forme morbose del polmone di origine embolica, preferisce, per ragioni anatomo-fisiologiche, i lobi inferiori, specialmente il destro. La cisticercosi polmonare può dare immagini assai simili a quelle dell'echinococcosi, e ad essa si deve pensare, qualora, in casi di ombre multiple di piccole dimensioni (fino a due cm.), non si possa mettere in evidenza un'ombra cistica primitiva (Hecker e Kellner, Abbate).

Tuttavia i dati descritti non sono affatto patognomonici, così che quasi tutti gli AA. concordemente concludono che l'indagine radiologica, per quanto di grande valore, sia di per sè sola insufficiente ad assicurare la diagnosi di natura, ma fornisca solo elementi morfologici e topografici.

Per fare la diagnosi è necessario che si conosca l'esistenza di questa forma morbosa, e che di essa si abbia ricordo nei casi dubbi. La faranno sospettare i dati anamnestici ed epidemiologici, lo stato generale buono, la scarsità di segni obiettivi, la dispnea, la cianosi, la tosse stizzosa, l'escreato mucoso, spesso misto a sangue e in cui è ripetutamente assente il bacillo di Koch; la conforteranno i dati radiologici e le ricerche di laboratorio; ne darà la prova sicura il reperto di vescicole nell'escreato. Elementi accidentali sussidiari saranno: la febbre, che indicherà l'infezione delle caverne idatidee o le reazioni pericistiche; la vomica di materiale cistico; i fenomeni anafilattici. La diagnosi, più che diretta, sarà il risultato dell'indagine clinica su tutti i vari segni ed elementi di giudizio, in essi compreso il decorso della malattia.

La prognosi è assolutamente infausta *quoad vitam*, perchè, fin'oggi, nessuna delle numerose terapie usate ha avuto qualche esito. Gli arsenobenzoli, l'antimonio, l'emetina, la radioterapia, sono tutti miseramente falliti. Anche l'iniezione *in situ* di liquidi modificatori — metodo del resto abbandonato ormai anche per l'echinococco isolato — non ha indicazione. La terapia chirurgica, preziosa risorsa in alcuni casi di idatidosi semplice, è del tutto impotente dinanzi alla disseminazione metastatica. Si attende ancora l'agente

chemioterapico specifico (Businco O.). Ogni speranza è risposta nella profilassi e nella « lotta antiechinococcica », di cui si è fatto banditore in Italia Armando Businco.

* * *

Si è presentato alla nostra osservazione, nel Sanatorio Popolare « Vincenzo Cervello » di Palermo, un infermo di echinococcosi metastatica del polmone. La rarità del quadro morboso, le particolarità dei segni obiettivi presentati dal paziente, le caratteristiche dell'indagine radiologiche, le considerazioni diagnostico-differenziali che fu possibile fare, la nostra indecisione diagnostica, l'imponente disseminazione cistica, rivelata dall'esame autoptico, con le deduzioni patogenetiche, ci inducono a pubblicare il caso come contributo alla maggiore conoscenza di questa poco nota e poco frequente forma morbosa.

R. G., giovane di anni 23, contadino. Madre morta di cancro gastrico. Nulla di particolarmente degno di nota nel resto del gentilizio, nè durante l'infanzia dell'infermo, sia per quanto riguarda l'anamnesi fisiologica, come quella patologica. A 12 anni soffrì di malaria, curata con chinino e non più recidivante. Ha lavorato nei campi fino all'inizio della malattia attuale. Ebbe i primi sintomi (astenia, dimagramento) nel settembre 1932. Nel gennaio successivo, scarsi sputi emorragici, non accompagnati da febbre. Un sanitario, avendo riscontrato alla visita catarro bronchiale diffuso, consigliò cure sintomatiche, che non ebbero esito efficace. Nell'aprile 1933 febbre continua, leggermente remittente, con esacerbazione serotina sui 38°, tosse frequente, con abbondante espettorato, astenia, dispnea da sforzo. Fu diagnosticata una tubercolosi polmonare e l'infermo venne inviato al nostro Sanatorio (10 giugno 1933).

L'esame obiettivo alla data di ingresso mostrava un soggetto di tipo lievemente megalosplancnico, con stato della nutrizione ben conservato, lieve cianosi delle estremità e delle mucose, inizio di edemi perimalleolari, decubito obbligato sinistro, temperatura boccale di 38°,5, polso frequente (110), pieno, con pressione vascolare quasi normale (Mx.: 130, Mn.: 70 al Pachon), respiro frequente (32), capacità vitale, misurata con lo spirometro di Verdin: cmc. 1700. L'esame del sistema linfatico superficiale faceva apprezzare numerose glandole latero-cervicali, della grandezza approssimativa di una nocciola, liscie, piuttosto dure, indolenti, isolate, mobili. Qualche altra ghiandola con gli stessi caratteri nel cavo ascellare sinistro e nei due cavi inguinali. Facies tumida; occhi Basedowoidi. Nodi di gozzo parenchimatoso. Torace tendente alla forma detta a botte, clavicole dirette orizzontalmente all'indietro ed all'esterno, fosse sopra- e sottoclavicolare leggermente incavate, angolo di Louis non sporgente, angolo epigastrico ottuso, scapole assai leggermente alate, respiro costo-addominale prevalentemente addominale, escursioni respiratorie piuttosto superficiali, leggermente ridotte a sinistra. La palpazione confermava i dati ispettivi circa le escursioni respiratorie; inoltre faceva stabilire: assenza di dolorabilità e diminuzione dell'elasticità in tutto l'ambito: fremito toraco-vocale leggermente indebolito in tutto l'emitorace sinistro, quasi normale a destra. La percussione dava una risonanza timpanica in tutto l'ambito ed un suono leggermente ipofonetico nelle metà inferiori delle due scapolo-vertebrali e nelle sottoscapolari. Apici ambedue in limiti normali. Margini polmonari inferiori e posteriori abbassati di un dito e pochissimo scorrevoli nei profondi atti del respiro. Margine inferiore destro in limiti normali e regolarmente scorrevole. Lembo precardiaco poco mobile. All'ascoltazione: indebolimento del murmure vescicolare in tutto l'ambito, ma più spiccato alle due basi, con inspirazione leggermente aspra ed espirazione sensibile; ronchi inspiratori ed espiratori russanti e rantoli, a piccole e medie bolle, prevalentemente inspiratori, poco consonanti, disseminati in tutto l'ambito, specialmente a sinistra e verso le basi. *Cuore*: impulso al quinto spazio, un dito all'indentro dell'emiclaveare, poco sollevante, ritmico, eguale; grande aia nei limiti di norma, sia a destra che a sinistra; toni parafonici sui focolai di sinistra, netti su quelli di destra. Fascio cardio-vascolare in limiti di norma. Nulla degno di nota ai vasi periferici. *Addome* di forma e volume normale, trattabile indolente; non liquido libero nel cavo peritoneale. *Fegato* nei limiti. *Milza* palpabile nel suo polo inferiore due

dita sotto al bordo costale nelle profonde inspirazioni, dura, a margini arrotondati, liscia, indolente. *Reni* non palpabili con la manovra bimanuale. Esame dei genitali esterni, del retto, della prostata, delle vescicole seminali, negativo. *Sistema nervoso*: nulla degno di nota. Turbe funzionali: tosse molto frequente, espettorato molto abbondante, muco-salivare, spesso emorragico o striato di sangue. Senso soggettivo di difficoltà del respiro. Funzioni gastro-intestinali regolari.

Esami d'urina ripetuti numerose volte e sempre negativi per elementi patologici.

Esami dell'escreato anch'essi ripetuti in serie e sempre negativi per bacilli tubercolari, spirochete del Castellani, scolici, uncini. L'esame macroscopico diretto non mise mai in evidenza nulla di particolarmente notevole. L'11-VII-1933 si innestò in una cavia l'espettorato omogeneizzato; l'esito di questa prova fu negativo. Il 27-VII-1933 si praticò un esame istologico dell'escreato fissato in alcool assoluto e si misero in evidenza, oltre al muco, ai polinucleati e ai globuli rossi, delle cellule poliedriche, a nucleo unico, mostruoso, o a molteplici nuclei, di forma e volume irregolare, ed a figure mitotiche.

Esami morfologici del sangue (26-VI-1933; 19-VII-1933): diminuzione discreta del tasso emoglobinico (60, Sahli) e del valore globulare (0,85); leucocitosi (11.000). Formula leucocitaria: neutrofili 80, linfociti 11, monociti 6, eosinofili 3, un emocitoblasta.

Ricerca del parassita malarico nel sangue circolante, anche dopo iniezione di un mgr. di adrenalina, negativa (26-VI-1933).

Reazione di Wassermann, eseguita il 23-VI-1933: risultato leggermente positivo (+ — —); ripetuta il 27-VII-1933 con risultato più positivo (+ + —).

Velocità di sedimentazione delle emazie (15-7-1933), ottenuta con la tecnica di Westergreen: dopo la prima ora: linee 48; dopo la seconda: linee 70; dopo 24 ore: linee 112. Indice di Katz: 46.

Esame istologico di una ghiandola linfatica della regione sopraclavicolare destra, prelevata il 2-VII-1933 per biopsia (colorazione con l'ematossilina-eosina e con la pironina): spiccata iperplasia degli elementi cellulari sia dei centri malpighiani come dello stroma reticolare; infiltrazione plasmacellulare dei cordoni midollari.

Esame radioscopico del torace (19-VI-1933): a destra l'apice è lievemente opacato, ma si espande bene sotto i colpi di tosse. In tutto il resto del campo numerose ombre di opacità modica, ma non uniforme, rotondeggianti, di grandezza variabile da una moneta da due soldi a quella di mezza lira (le più grandi si trovano in vicinanza della base); tali ombre non sono fra loro confluenti e non si modificano sotto i colpi di tosse. L'emidiaframma è regolarmente mobile, il seno frenico-costale libero. L'ombra del cuore è regolare e lievemente deviata a sinistra; lo spazio retrocardiaco libero. A sinistra lieve opacità della regione sopraclavicolare che però si espande bene sotto i colpi di tosse. Ad eccezione di una piccola parte della sottoclavicolare, ove, la trasparenza è normale, tutto il rimanente ambito presenta una notevole diminuzione della trasparenza a causa di numerose ombre di opacità discreta, molto avvicinate fra loro, specialmente alla base. In corrispondenza della regione mammaria notasi un'ombra della grandezza di una noce, a contorni netti, regolari, che non si modifica con la tosse. Attorno ad essa, altre piccole ombre, non bene definibili, perdentisi nell'ilo ed in basso. La cupola emidiaframmatica è poco mobile, il seno frenico-costale libero ma opaco. *Un radiogramma* conferma i dati dello schermo e chiarisce che molte ombre risultano dalla confluenza di tante piccole ombre nodulari e presentano delle zone di maggiore trasparenza.

Durante la degenza dell'infermo vennero praticati numerosi altri esami radiologici, con i quali fu stabilito come alcune di quelle ombre già descritte andassero crescendo di volume ed altre aumentando di intensità. Le zone di opacità confluenti divennero sempre più diffuse. In una radiografia del 17-VII-1933 fu possibile distinguere, alla base polmonare sinistra, un'immagine cavitaria con livello idroaereo, non più visibile in una nuova pellicola di pochi giorni dopo. La cupola diaframmatica destra, nelle varie immagini successive, andò sempre più sollevandosi e deformandosi per una protuberanza sottodiaframmatica, sita in vicinanza dell'angolo freno-cardiaco, la quale andò aumentando di volume. L'ultimo radiogramma mise in evidenza, nella regione mammaria sinistra, un aspetto quasi ad alveare che spiccava in mezzo all'opacità.

Conclusioni radiologiche: si esclude la tubercolosi polmonare; si resta in dubbio se si tratti di una forma metastatica nodulare da neoplasma.

Esame radiologico del tubo digerente (15-VII-1933): non mise in evidenza alterazione alcuna sia della statica, che della funzionalità dei vari segmenti dell'apparato gastro-intestinale. L'esame dell'esofago col pasto opaco confermò i dati della radioscopia toracica circa l'integrità dello spazio retrocardiaco.

Diario. Nel decorso della malattia lo stato generale e le funzioni gastro-intestinali dell'infermo rimasero sempre buone. La febbre ebbe periodi di acme con esacerbazioni intorno ai 38°, accompagnate talora da sudazione notturna, alternati con altri periodi di apiressia; la tosse fu sempre frequente, umida; l'espettorato dapprima muco-salivare,

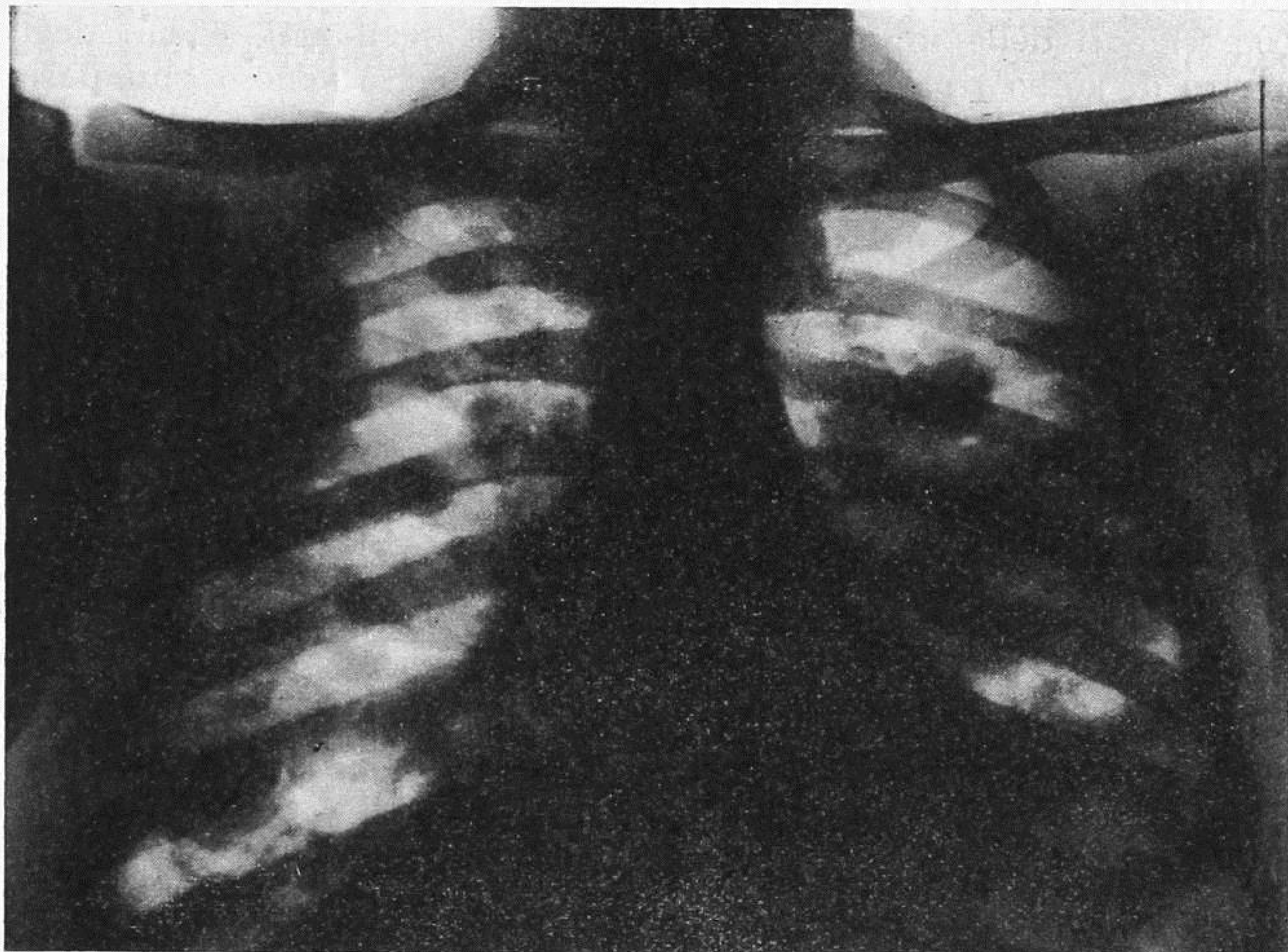


Fig. 1. — Radiografia 19-6-1933. Numerose ombre disseminate, rotondeggianti, di opacità modica non uniforme, di grandezza varia, parzialmente confluenti a sinistra nei due terzi inferiori del campo.

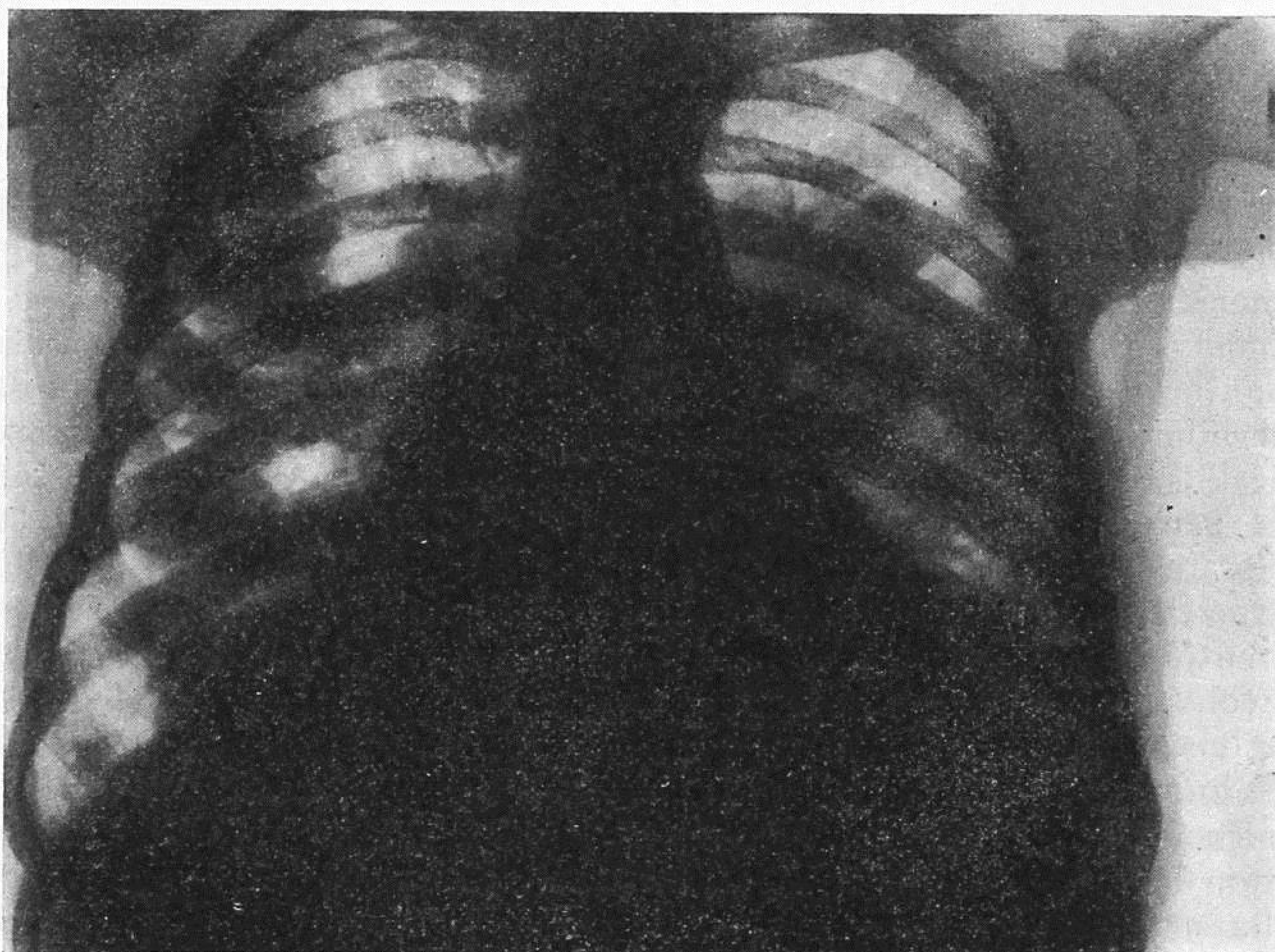


Fig. 2. — Radiografia 7-9-1933. Le ombre sono alquanto più numerose, più grandi e più confluenti, specie a destra. La cupola diaframmatica destra è sollevata e deformata.

poi muco-purulento, raggiunse all'incirca i cc. 200 *pro die*. All'ingresso, per una quindicina di giorni circa, l'infermo accusò ripetute emottisi di modico grado. Intanto lentamente (luglio 1933), si stabilì il quadro di uno scompenso cardiovascolare: edemi agli arti inferiori e declivi, lieve dilatazione del ventricolo destro, rantolini ipostatici alle zone

inferiori e posteriori del torace, fegato da stasi. I segni si modificarono favorevolmente con le adatte cure. Il 2-IX-1933 l'espettorato raggiunse i 400 cc. senza cause apparenti e senza particolari caratteri.

Verso la metà del mese di settembre l'esame obiettivo dell'infermo metteva in evidenza notevole dispnea (50 atti respiratori al minuto, superficiali e ineguali), capacità vitale cc. 1000, cianosi delle mucose e delle estremità degli arti, edemi degli arti inferiori con idrartro di ambo i ginocchi. Nulla alla testa; polso venoso giugulare; resistenza del torace notevolmente aumentata in tutto l'ambito, specialmente alle basi; fremito vocale molto ben trasmesso in tutto l'ambito, di più a destra; a destra nella sottoscapolare ottusità, a sinistra nella sottoscapolare discreta ipofonesi; margini polmonari inferiori: il destro non studiabile a causa dell'ottusità, il sinistro in limiti normali, ma quasi immobile negli atti del respiro. Anteriormente in tutto l'ambito lieve ipofonesi alquanto timpanica. L'ascoltazione rivelava discreto indebolimento del murmure vescicolare in corrispondenza delle due basi polmonari, inspirazione aspra, espirazione prolungata in tutto l'ambito, ronchi russanti disseminati, rantoli a piccole e medie bolle, in- ed espiratori, discretamente consonanti nelle due sottoscapolari, nella mammaria destra, nella metà esterna della mammaria sinistra. L'impulso del cuore non era visibile, ma si palpava in sede normale; aia cardiaca poco debordante; toni netti e forti su tutti i focolai; polso radiale discretamente pieno, frequente (124), ipoteso (Mx.: 100, Mn.: 60 al Pachon), ritmico, ineguale. Addome sfiancato, di più nella metà superiore, circolo venoso sottocutaneo appariscente; colla percussione in posizione genu-pettorale si metteva in evidenza liquido libero nel cavo. Fegato ingrandito fino all'ombelicale trasversa, dolente, liscio, a margini arrotondati; milza coi soliti caratteri. Il resto dell'esame era negativo.

Il 23-IX-1933 l'infermo emise tre piccoli sputi di sangue puro. Negli ultimi giorni gli edemi aumentarono; si ebbe discreta ascite, edema dello scroto e della verga, idropericardio, imponente cianosi generalizzata, dispnea intensissima. Diuretici, digitale, punture per drenaggio capillare non modificarono il quadro, che ebbe esito in morte, il 18-X-1933, quattro mesi dopo l'ingresso.

Cure: durante la degenza l'infermo venne sottoposto a periodi di cure con Salbiolo e con Neojacol, oltre alle cure digitaliche, alle mignattazioni epatiche, ai diuretici, agli espettoranti, ài balsamici.

Reperto dell'autopsia (eseguita presso il R. Istituto di Anatomia Patologica di Palermo):

Cadavere di uomo, dell'apparente età di anni 20. Tipo megalosplancnico. Stato della nutrizione ben conservato. Rigidità cadaverica risolta. Colorito della cute roseo, tendente al cianotico al volto e al collo; macchie ipostatiche alle regioni glutee, al dorso, ai fianchi, al torace; al terzo inferiore dell'avambraccio, al braccio e al dorso della mano destra, all'inguine destro, al braccio sinistro, ai dorsi di entrambi i piedi si notano delle petecchie emorragiche grosse da una punta di spillo ad un grano di canape, in alcuni punti confluenti, tanto da assumere l'aspetto di macchie brunastre, specialmente ai piedi. All'inguine destro, in vicinanza dello scroto, si rileva una perdita di sostanza limitata all'epidermide del diametro di una moneta da 20 lire circa. Addome globoso, superficie ombelicale pianeggiante, edemi all'arto superiore destro ed agli arti inferiori. Micropoliadenia generalizzata. Cavità craniana: calotta ogivale, con diploe ispessita, molto evidenti le granulazioni del Pacchioni; sacco durale teso, dura madre lucida, madreperlacea, congesta. Al taglio dei seni fuoriesce gran quantità di sangue. Pie meningi lucide, trasparenti, non molto bene svolgibili, molto congeste. Cervello di volume aumentato con circonvoluzioni appiattite e solchi poco profondi; nulla da rilevare alla base. A diversi tagli si nota una congestione molto spiccata di tutta la sostanza cerebrale, rispecchiantesi anche nei plessi e nella tela coroidea. I ventricoli, laterali sono di ampiezza pressochè normale; leggermente dilatati il terzo ed ii quarto ventricolo. Nulla a carico del cervelletto, del bulbo e del ponte. All'apertura del cavo addominale fuoriesce liquido citrino. Nulla al piastrone sternale. Area cardiaca parzialmente scoperta, aderenze fibrose diffuse ad entrambe le cavità pleuriche. Il liquido pericardico è aumentato, citrino, leggermente torbido; pericardio viscerale e parietale liscio e lucente. Cuore aumentato di volume in tutti i suoi diametri; punta formata da entrambi i ventricoli; grasso sottoepicardico in discreta quantità; coronarie integre. Ventricoli dilatati, osti venosi sfiancati, carni del cuore flaccide; nulla alle semilunari aortiche e polmonari; endocardio liscio, trasparente, con piccole macchie di ispessimento nel cono tricuspidale. In corrispondenza di entrambe le auricole si notano dei depositi trombotici in via di organizzazione. Polmoni: entrambi aumentati di volume, di colorito roseo grigiastro, a super-

ficie irregolarmente bernoccoluta; di consistenza in alcuni punti soffice, in altri, che corrispondono all'emergenza dei bernoccoli, dura fluttuante. Nello spessore del parenchima, al tatto, si notano molti di questi noduli di varia dimensione. Al taglio, a tali formazioni corrispondono delle cavità di varia ampiezza, alcune quanto una nocciola, altre più voluminose, fino ad un manderino, a pareti bianchiccie, simili alla pellicola dell'uovo, ed a contenuto liquido bianco-giallastro più o meno torbido. Nel restante pa-

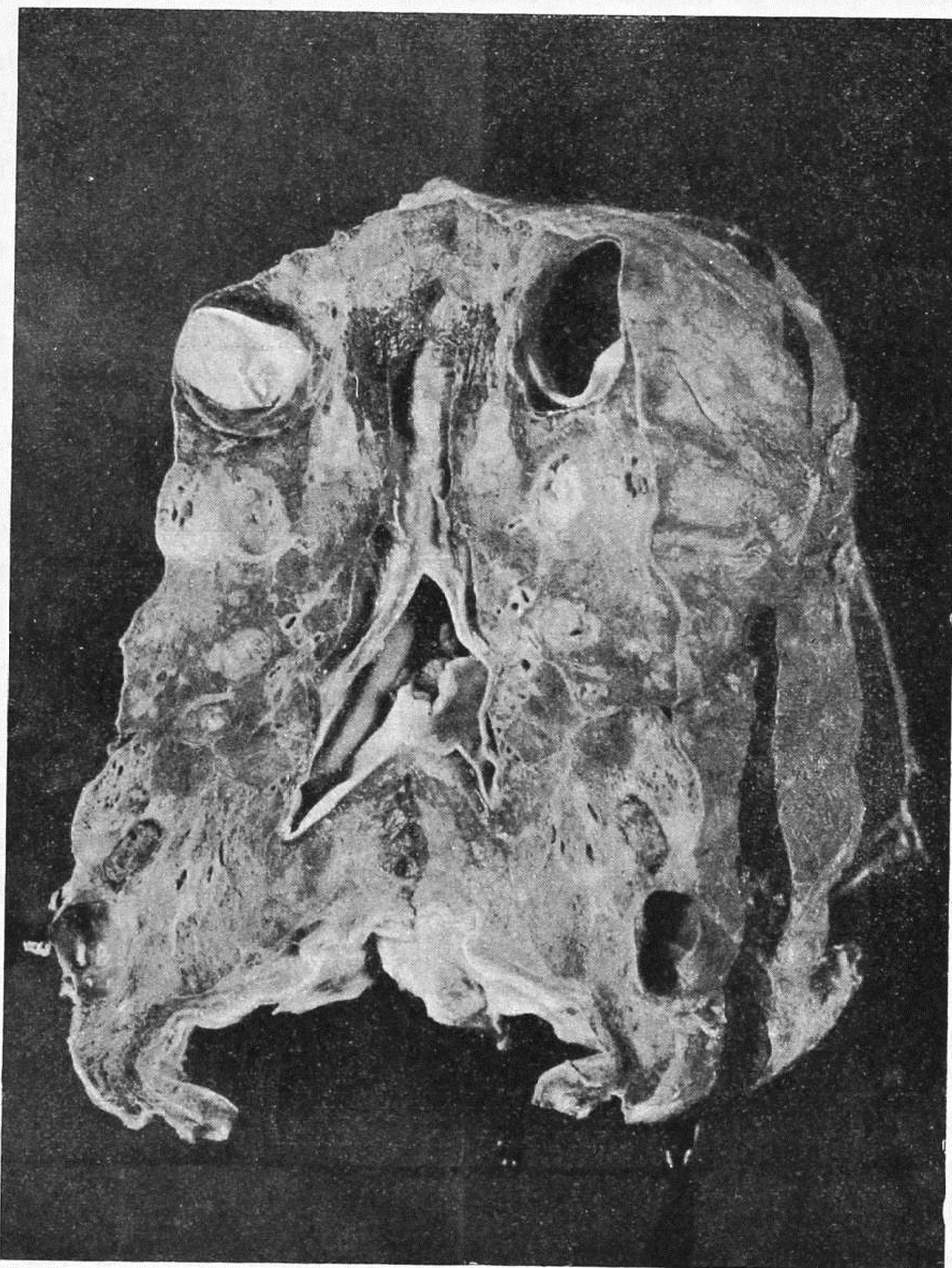


FIG. 3. — Pezzo anatomico: polmone destro, aperto a pagina di libro; all'apice cisti piuttosto grande, ancora integra, con reazione fibrosa del tessuto circostante; nella parte media disseminazione discreta di cisti di varia grandezza; alla base, in vicinanza della corteccia, altre due cisti integre, non deformate, l'una accanto all'altra. Focolai sparsi di pneumonite interstiziale.

renchima si notano tratti di congestione e tratti di colorito grigiastro per enfisema vicario. Bronchi: mucosa congesta, edematosa, ghiandole ilari ingrossate, edematose. Cavità addominale: fegato debordante, aumentato di volume, di configurazione irregolare con un grosso bernoccolo nella faccia superiore del grande lobo, dove l'organo aderisce al diaframma. Capsula trasparente. L'organo è aumentato di consistenza; in corrispondenza della tumefazione ha una consistenza molle, elastica. Al taglio si notano due grosse cavità a pareti liscie e a contenuto diverso. Infatti la più esterna, che è anche di volume maggiore, quanto un manderino, contiene un liquame citrino, con numerose piccole vescicole trasparenti, bianchiccie. Nell'altra, un po' più piccola, tale contenuto ha acquistato un colorito gialliccio per diffusione di bile. Il resto del parenchima presenta le note di una degenerazione grassa. Nulla alla vena porta ed alle sovraepatiche. Milza aumentata di volume e di consistenza; capsula ispessita, di colorito rosso-bluastro, in cui spicca una zona pentagonale di colorito giallo-grigiastro, del diametro di circa tre cm.; un'altra più piccola, con eguali caratteri, si trova al polo inferiore. Al taglio, tali for-

mazioni si insinuano con andamento cuneiforme in pieno parenchima, il quale mostra un'evidente proliferazione del connettivo a spese dello stroma, che è meno appariscente. Reni: di volume pressochè normali, facilmente scapsulabili; sulla superficie esterna, di colorito roseo intenso, si notano delle piccole aree rossastre, che corrispondono, al taglio, a delle zone gialliccie, cuneiformi, con apice verso il parenchima e con base all'esterno. La corticale è diminuita di spessore, di colorito roseo variegato, con striature più marcate in rosso. Intestini: nulla di notevole, tranne una diffusione emoglobinica della mucosa. Organi del piccolo bacino: nulla degno di nota. Organi del collo: laringe arrossata, tonsille lievemente aumentate di volume, edematose; trachea congesta. Nulla all'aorta.

Diagnosi anatomica: cisti idatidee del fegato. Cisti di echinococco multiple di entrambi i polmoni. Tumore cronico di milza con infarti anemici. Degenerazione torbido-grassa dei reni con infarti anemici. Cuore flaccido e sfiancato. Congestione di tutti i visceri interni. Edemi agli arti inferiori ed al superiore destro.

L'*esame istologico* della più profonda delle due cisti intraepatiche a ridosso della vena cava inferiore, ha messo in evidenza una concamerazione di detta cisti, sboccante, con un forellino, in un ramo delle sopraepatiche in vicinanza di una piccola deposizione trombotica.

L'interesse che il caso presenta risulta, in primo luogo, dalle considerazioni diagnostico-differenziali che esso permise di fare.

In un soggetto con stato della nutrizione ben conservato erano presenti segni iniziali di stasi circolatoria (dispnea, edemi e cianosi periferici), mentre l'esame del cuore e dei reni risultava negativo. Era presente un catarro bronchiale diffuso con ipofonesi delle basi polmonari, mobili, per quanto scarsamente. La milza era ingrandita insieme a dei gruppi di ghiandole linfatiche del collo. C'era febbre, del tipo continuo remittente, con sudazione notturna. Che si trattasse di una tubercolosi polmonare in un soggetto che presentasse, al tempo stesso, altre affezioni morbose, si escluse presto con l'esame dell'escreato, ripetutamente negativo per il bacillo di Koch; perfino la prova biologica in cavia, eseguita nell'ipotesi di una forma atipica di tubercolosi, ebbe esito negativo. Anche l'esame radiologico del torace poteva trarre in inganno: esso aveva messo in evidenza numerose ombre di opacità modica ma non uniforme, più o meno confluenti; delle ombre isolate, a contorni netti e rotondeggianti, di grandezza varia, più addensate verso le basi, mentre gli apici erano trasparenti; altre ombre sembravano escavate (fig. 1). Tale quadro avrebbe potuto mentire la tubercolosi polmonare nella forma di broncopneumonite cronica a grossi nodi, con cavità; ma in questa affezione le ombre sono di solito più piccole e sopratutto prevalentemente localizzate agli apici.

L'ipotesi di una leucemia linfatica a forma aleucemica fu scartata dal risultato dell'esame morfologico del sangue, che rivelò una formula leucocitaria press'a poco normale, e non mise in evidenza alcuna forma immatura della serie linfoblastica. Si pensò allora al linfogranuloma maligno, per cui stavano l'iperplasia della milza, che si presentava dura e indolente, l'ingrossamento delle ghiandole del collo, dure, indolenti, indipendenti fra loro e dai tessuti adiacenti; la febbre, che poteva ricordare il tipo ondulante; la lieve anemia ipocromica, la leucocitosi, la neutrofilia (Ceresola, Bastai). L'ipofonesi basilare di entrambi i polmoni, la tosse, il catarro, si sarebbero potuti spiegare con probabili diffusioni al tessuto polmonare del granuloma (Ceresola); la dispnea, la cianosi, la stasi cardiovascolare con l'ostacolo allo scambio gassoso ed al circolo sanguigno apportato dalla notevole rapida diffusione di tali metastasi granulomatose nell'ambiente polmonare, non molto diversamente da quanto avviene nella carcinosi miliare. Il reperto radiologico su descritto, pur non essendo nettamente contrario all'ipotesi di un lin-

fogranuloma, non ne era una conferma, specialmente per l'assenza di segni di alterazioni mediastiniche (Ceresola); ma Bobretzkaja e Porchownik, Held — per citare solo alcuni fra gli AA. che più recentemente si sono occupati delle immagini radiologiche nel linfogranuloma del polmone — ammettono che possono esistere forme disseminate metastatiche in entrambi i polmoni, con, o anche senza, tumore mediastinico. Saupe, Schaefer e Wurm ammettono anche la possibilità di immagini anulari per formazione di caverne nel tessuto granulomatoso. Saupe però richiama l'attenzione sulla frequenza delle complicazioni scheletriche, nel caso nostro assenti. Per assicurare la diagnosi si procedette alla biopsia di una ghiandola della catena linfatica del collo: il reperto fu quello di una spiccata iperplasia degli elementi cellulari dei centri malpighiani e dello stroma reticolare; infiltrazione plasmacellulare dei cordoni midollari; assenza di tessuto di Sternberg e di cellule eosinofile. Tale risultato poteva deporre (Hauck, Ceresola) per un processo granulomatoso al suo stadio iniziale; ma poteva anche indicare una reazione a stimoli diversi.

Si cercò allora qualche altra etiologia: la reazione di Wassermann, unita al quadro radiologico, ci indirizzò verso una forma di lue del polmone. È noto infatti che dal punto di vista radiologico, la sifilide polmonare può simulare da vicino altri quadri morbosi (Assmann, Darbois e Sobel, Sergent e Renda, Werkenthin); la forma gommosa, descritta da Groedel dà ombre rotondeggianti, policicliche, di opacità non del tutto uniforme, che possono escavarsi, quando il loro contenuto si è fatta strada nelle vie bronchiali, assumendo perfino un aspetto a mollica di pane; che sono localizzate in prevalenza nelle parti basilari dei due campi polmonari, di più a destra; che possono addensarsi in ammassi sclero-gommosi, costituiti da conglomerati di noduli. Nel nostro soggetto, potevano deporre per una lue la splenomegalia (Hubert), l'infiltrazione delle ghiandole linfatiche (Kaufmann), gli stati febbrili ostinati (Ortner). Pur non convinti di questa evenienza, perchè in tal modo anche più difficilmente che con l'ipotesi di metastasi granulomatose si sarebbe potuto spiegare lo stato di insufficienza circolatoria presentato dal nostro infermo, data anche l'assenza nel quadro radiologico di ogni senso di deformazioni cicatriziali retrattili, che sono del resto caratteristiche proprie della sifilide, processo eminentemente sclerotizzante (Darbois e Sobel), ci siamo indotti a un trattamento di prova con arsenico (Neojacol) e bismuto (Salbiolo). Durante questo, la reazione di Wassermann si fece maggiormente positiva (+ + —), mentre sia il reperto clinico che quello radiologico non si modificarono affatto, anzi dimostrarono peggioramento. In effetti, mentre i segni subiettivi e i disturbi funzionali si aggravano, i fatti obiettivi — ipofonesi fino all'ottusità delle basi polmonari, cianosi ed edemi periferici — diventavano sempre più evidenti, e l'esame radiologico, eseguito in serie, dimostrava un aumento dell'intensità delle ombre, un ingrandimento di molte di esse, una maggiore confluenza di altre, una successiva escavazione di qualcuna (fig. 2).

Questi reperti, uniti al dato anamnestico di una ereditarietà blastomatosa — madre morta di cancro — ci fecero elevare l'ipotesi di metastasi neoplastiche del polmone (Bagliani, Milani, Businco O.). Però contro di essa stavano: l'assenza di dolori toracici, e, nel quadro radiologico, il mancato rinforzo dell'ombra ilare, la trasparenza normale degli spazi pre- e retrocardiaco, che invece avrebbero dovuto essere opacati a causa dell'infiltra-

zione delle ghiandole tracheo-bronchiali (Bagliani); la sede, che, nei tumori, è prevalentemente nei lobi superiori o nel lobo medio destro (Assmann, Segre). Inoltre, nel paziente, mancavano i segni di deperimento, e di tutti i fenomeni generali, che avrebbero dovuto accompagnare una forma neoplastica maligna in via di generalizzazione; esisteva solo la febbre, frequente invero a riscontrarsi nei tumori del polmone. L'esame istologico dello striscio dell'escreato mise in evidenza cellule a nucleo mostruoso ed altre polinucleate e molte cellule con nucleo in cariocinesi. L'attività riproduttiva di queste cellule abnormi convalidò quindi il sospetto di una neoplasia secondaria del polmone. La sede però del tumore primitivo tuttavia sarebbe rimasta ignota. Infatti l'esame clinico e radiologico del tubo digerente non aveva rivelato alterazioni degne di particolare rilievo; l'esame del retto, delle vescicole seminali, della prostata, dei genitali esterni, era stato del tutto negativo. Il solo dato a nostra disposizione era quello fornitoci dall'esame radiologico del torace: progressivo sollevamento e deformazione della cupola emidiaframmatica destra. Da tale osservazione logicamente discendeva l'ipotesi di un primitivo tumore in sede epatica (sarcoma? carcinoma?: Gamna). La splenomegalia poteva allora spiegarsi come un esito della malaria cronica sofferta dall'infermo nell'adolescenza, per quanto, anche dopo la manovra della spremitura della milza a mezzo dell'iniezione endomuscolare di un mgr. di adrenalina, non si fossero riscontrati in circolo gameti. Dubbia restava la causa dell'iperplasia delle linfoghiandole superficiali.

All'echinococcosi polmonare, secondaria a primitiva localizzazione epatica, non si pensò: per la notevole rarità del quadro morboso; per l'assenza, nell'esame microscopico dell'escreato, di uncini e di scolici, mentre l'esame macroscopico non mise mai in evidenza pezzi di membrana cistica o vescicole; per l'assenza dell'eosinofilia ematica e di ogni altro segno di ipersensibilità anafilattica specifica. Così non si provvide ad eseguire le altre reazioni biologiche dell'echinococco, il cui risultato forse avrebbe potuto metterci sulla buona strada per la diagnosi *intra vitam*. Diciamo *forse*, in quanto, nel caso nostro, una delle più apprezzate prove di laboratorio, la fissazione del complemento con antigene formato da liquido cistico umano o bovino (reazione di Ghedini-Weinberg), non avrebbe dato un risultato su cui fondare un orientamento diagnostico, perchè il Blumenthal ha dimostrato che l'esito della prova non è specifico se il siero dell'infermo dà positiva la reazione di Wassermann. Dubitiamo ancora che le già ricordate prove di diagnostica differenziale radiologica descritte da Escudero e Nemenow (modificazioni di forma delle ombre toraciche nei profondi atti respiratori e nelle variazioni del decubito) avrebbero potuto concorrere all'esatta diagnosi per la notevole disseminazione delle cisti, che poteva impedire di notare piccole variazioni morfologiche nei radiogrammi.

Pertanto si inviò il cadavere al settore con la diagnosi generica di tumore (nel senso lato della parola) probabilmente in sede epatica, con metastasi polmonari; stasi cardiovascolare generalizzata. Il reperto dell'autopsia rivelò la presenza nel fegato di due grosse cisti di echinococco fertili, con notevole disseminazione di vescicole sterili (acefalocisti), di varia grandezza, in entrambi i polmoni (fig. 3), oltre ai segni di congestione dei vari organi, con infarti splenici e renali. L'esame istologico di una delle cisti epatiche ci diede la chiave della patogenesi, perchè mostrò la via di introduzione degli scolici nel circolo venoso, avvenuta in tempi diversi e successivi. E con ogni vero-

simiglianza in due periodi principali, se si vuole ricostruire il decorso della malattia giudicando in base ai dati semeiologici e roentgenologici presentati dal nostro infermo: il primo, in cui si ebbe la disseminazione prevalente nel polmone sinistro, mentre la seconda immissione nel circolo, avvenuta nel periodo di degenza del paziente in Sanatorio, si localizzò in massima parte nel polmone destro.

Ma per quanto il reperto anatomico spieghi il quadro clinico, questo, tuttavia, presenta alcune particolarità interessanti e degne di menzione. La storia dell'infermo registra degli sputi emorragici nel gennaio 1933; all'ingresso in Sanatorio si verificò un periodo emottoico, di una quindicina di giorni; in seguito, solo il 23 settembre, si ebbe qualche sputo di sangue. Ricordando la notevole diffusione delle cisti intrapolmonari e l'intensità dei fatti congestizi pericistici la rarità delle emottisi è da considerare come un reperto alquanto strano. Altrettanto è da dire circa l'assenza dei dolori toracici a tipo intercostale o a tipo pleurico, frequentemente riscontrati dagli AA., sebbene nel nostro soggetto il reperto radiologico e quello autoptico avessero dimostrato che molte vescicole erano a diretto contatto con la pleura, che ne era stata infiammata, come indicavano le multiple aderenze diffuse nei due cavi pleurici. Così pure è reperto non frequente l'assenza di vescicole nell'escreato, a meno che non si pensi che queste siano sfuggite, non solo all'attenzione nostra, ma perfino a quella dello stesso infermo. Vomiche non ne furono notate; forse si potrebbe riferire ad una vomica il brusco aumento dell'espettorato constatato il giorno 2 ottobre. Tuttavia, mancavano anche nell'escreato di quel giorno, le vescicole, e non furono visti, all'esame microscopico, uncini e scolici. È da notare ancora l'assenza di segni di anafilassi generale dell'infermo (chok), di sensibilità cutanea (orticaria), di alterazioni ematiche (eosinofilia); ciò forse potrebbe mettersi in relazione con un probabile scarso assorbimento — per le rare rotture delle cisti? — delle varie sostanze attive, contenute nel liquido cistico, capaci di produrre differenti reazioni degli organi e degli umori (Pinelli).

D'altro canto il nostro caso presentava dati semeiologici poco frequenti a riscontrarsi nel quadro clinico dell'echinococcosi polmonare. Il reperto nell'escreato di cellule in fasi diverse di riproduzione si potrebbe ascrivere ad uno stato di intensa attività neoformativa delle zone pericistiche. L'iperplasia dello stroma e del tessuto proprio delle ghiandole linfatiche superficiali del torace, si potrebbe considerare come una reazione vitale allo stimolo locale, determinato dalle vescicole idatidee endopolmonari, dati i ben noti rapporti fra i linfatici profondi e quelli sottocutanei nel torace. Quanto alla positività della reazione di Wassermann, specialmente se di grado lieve, non è infrequente riscontrarla in casi di tumori maligni, di malaria cronica, di parassitosi varie, di scarlattina, senza coesistente affezione sifilitica. Ma il dato più interessante è il reperto dell'esame dell'apparecchio respiratorio: infatti dagli AA. che precedentemente si interessarono di questa forma morbosa, era stata notata la scarsità dei segni obiettivi toracici quale caratteristica dell'affezione. Il nostro infermo presentava, all'ingresso in Sanatorio, ipofonesi delle due basi polmonari, abbassamento dei margini polmonari, poco mobili; indebolimento del murmure vescicolare con respiro aspro, ronchi disseminati e rantoli a piccole e medie bolle nelle zone inferiori dei polmoni. In altre parole, segni di addensamento parenchimale verso le basi con zone di enfisema e catarro bronchiale diffuso. I vari esami clinici, ripetuti

durante il decorso della malattia, andarono sempre più arricchendosi di segni a carico delle vie del respiro, finchè si riscontrò una notevole diminuzione della elasticità toracica, con rinforzo del fremito toraco-vocale, specialmente sensibile a destra, ottusità nelle zone basali con spiccato indebolimento del murmure vescicolare, respiro assai aspro, fatti umidi ancora più evidenti. Che il nostro caso abbia dato dei segni obiettivi conclamati a carico dell'apparecchio respiratorio, reputiamo che sia da riferire alla notevole diffusione delle cisti nei due polmoni. Ed in questo concetto, siamo confortati dalla constatazione che i segni semeiologici principali erano localizzati alle basi, specialmente a quella destra, ove l'esame radiologico localizzava il maggior numero di ombre; e dall'altro fatto che gli stessi segni andarono in seguito crescendo di intensità, contemporaneamente all'addensamento e all'accentuazione delle ombre, nei reperti radiologici seriati.

Conclusioni.

Il caso clinico da noi studiato dà un nuovo contributo alla scarsa letteratura sull'echinococcosi metastatica polmonare. Esso dimostra le difficoltà diagnostiche che occorrono in presenza di detta forma morbosa, a causa dell'interpretazione non sempre sicura, sia dei dati dell'esame clinico, come di quelli radiologici e di laboratorio, poichè molti di tali dati si possono ascrivere al nosografismo di diverse affezioni polmonari.

Per il nostro infermo, la diagnosi clinica di probabilità era oscillata fra la linfogranulomatosi maligna del polmone ed il neoplasma a probabile sede epatica, con metastasi polmonari. L'autopsia rivelò invece la cisti idatidea del fegato con metastasi polmonari; rivelò altresì la via di diffusione degli scolici dalla cisti madre epatica verso i polmoni. Il caso da noi studiato si distingueva per alcune particolarità del quadro clinico e precisamente per la mancanza di alcuni sintomi più comuni e per la presenza di dati semeiologici assai poco frequenti nell'echinococcosi polmonare.

RIASSUNTO.

L'A., ricordata la scarsa letteratura sul raro quadro dell'echinococcosi metastatica polmonare, riassume le conoscenze attuali circa la patogenesi, l'anatomia patologica, la sintomatologia subiettiva ed obiettiva, le prove di laboratorio, i dati radiologici, la prognosi dell'affezione, e discute la diagnosi differenziale. Espone quindi un caso in cui, in vita, la diagnosi clinica oscillò fra un linfogranuloma maligno del polmone ed una neoplasia in sede epatica, con metastasi polmonari, per alcune caratteristiche del quadro clinico e dei reperti di laboratorio e radiologici, mentre l'autopsia rivelò la cisti idatidea del fegato con metastasi nei polmoni. Esamina gli elementi della diagnosi differenziale ed avanza delle ipotesi per spiegare alcune particolarità cliniche presentate dal caso.

BIBLIOGRAFIA.

Abbate in Busi. *Tecnica e diagnostica radiologica nelle malattie chirurgiche.* Trattato di Semiologia fisica e diagnostica chirurgica diretto da Taddei, Torino, U.T.E.T., 1933, XI.

Airale. *Echinococcosi polmonare diffusa secondaria.* Arch. di Radiol., VII, 1933, fasc. I.

Antonucci. L'echinococco del polmone. Roma, 1933.

ANTONELLI e PANAGIA. *Sul valore dell'intradermoreazione e della eosinofilia sanguigna nella diagnosi della cisti di echinococco, ecc.* Rif. Med., XLIX, 1993, n. 26.
ASCHOFF. Trattato di Anatomia Patologica, Torino, U. T. E. T., 1930.
ASSMANN. Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankung, Leipzig, 1922.
BAGLIANI. *Diagnosi radiologica delle metastasi carcinomatose del polmone.* Rad. med., XVIII, 1931, fasc. 2.
BARBONNEIX citato da BLEFARI MELAZZI.
BASTAI, in Trattato di Medicina interna, diretto da CECONI, Torino, Ediz. Minerva Medica, 1932, X.
BAUMGARTNER. *Contributo alla diagnosi dei versamenti pleurici interlobari.* Röntgenpraxis, vol IV, 1932, H. 2.
BÉCLÈRE e RONNEAUX. *Cisti di echinococco e tumori polmonari.* Arch. Électr., 1933, settembre, pag. 492.
BIRD. Austral. Med. Journal, 1884.
BLEFARI MELAZZI. *Contributo alla diagnosi radiologica delle immagini atipiche da cisti idatidee del polmone.* Arch. Rad., IX, 1933, fasc. 2.
BLUMENTHAL citato da GAMNA.
BOBRETZKAJA e PORCHOWNIK. *Sul linfogranuloma del polmone.* Röntgenpraxis, Bd. III, 1931, H. 22.
BUSINCO A. *Sull'echinococcosi cardiaca primitiva con multiple embolie.* Pathologica, 1922, XIV, pag. 315.
ID. e PADRONETTI. *Sulla patogenesi dell'echinococcosi nell'uomo e negli animali domestici.* Riv. di Biologia, 1927.
BUSINCO O. *Aspetti radiologici dell'echinococco polmonare.* Rad. Med., XIV, 1927, f. 12.
ID. *Echinococcosi metastatica polmonare.* Policl., Sez. pratica, 1929, n. 3.
CANIGIANI. *Sui neurofibromi intratoracici e la loro diagnosi differenziale.* Röntgenpraxis, Bd. III, 1931, H. 5.
CASONI. Folia Clin. e Micr., 1912, fasc. 3.
CECCARELLI. *Osservazioni clinico-radiologiche sopra un caso di tumore (sarcoma) del polmone.* Riv. Ospedaliera, XXIII, 1933, n. 6.
CERESOLA. *Il linfogranuloma,* in Trattato della Tubercolosi diretto da DEVOTO. Vallardi, ed., Milano, 1931.
CHACHERAU citato da ABBATE.
CUMBO. *Echinococco epatico con metastasi polmonare.* XI riunione del gruppo dei radiologi toscani, Pisa, dicembre 1928.
D'AMATO. *Sull'aspetto radiologico dei tumori metastatici del polmone.* Rad. Med., 1926, XIII, fasc. 5.
DA PASSANO e DI BARBAZZA. *Echinococcosi polmonare policistica.* Journ. de radiol. et d'éléctrol., 1931, XV, n. 5.
DARBOIS e SOBEL. *Aspetti radiologici della sifilide polmonare.* Bull. Soc. Rad. Méd. de France, 1931, n. 180.
DÉVÉ BOPPE E. *L'echinococcose pulmonaire métastatique.* Steinheil, Paris, 1916.
DÉVÉ F. *Dell'echinococcosi secondaria.* Thèse inaugurale de Paris, 1901.
ID. *Echinococcosi secondaria del polmone di origine bronchiale.* C. R. Soc. Biol., LVII, 1904, pag. 136.
ID. *Echinococcosi viscerale metastatica nell'uomo.* C.R.S.B., 1916.
ID. *Embolie idatidee polmonari a sede periarteriosa.* C.R.S.B., 1927, pag. 552.
ID. *Sull'echinococcosi secondaria broncogena del polmone.* C.R.S.B., CVII, 1931, pag. 438
ID. *Sull'echinococcosi secondaria broncogena del polmone.* Ann. d'Anat. Path., vol. VIII, 1931, pag. 1205.
ESCUDERO. *Introduzione allo studio della cisti idatica del polmone.* Argent. med., VIII, 1909, n. 39-40.
ID. *Kystes hydatiques du poumon.* Stenheil, Paris, 1912.
FOÀ. Trattato di Anatomia Patologica, parte speciale, vol. VII, Torino, U.T.E.T., 1929.
FRANCO. *Le pseudotubercolosi e le sindromi pseudotubercolari del polmone.* Napoli, Idelson, 1930.
GAMNA. In Trattato di Medicina interna, diretto da CECONI, Torino, Ed. Minerva Medica, 1932, X.
GAUTENBERG. *Ricerche sulla diagnosi differenziale di alcuni tumori polmonari.* Röntgenpraxis, Bd. II, 1930, H. 6.
GORTAN e WINTERNITZ. *Sui tumori del polmone.* IV riunione del gruppo dei radiologi delle Tre Venezie. Trieste, novembre 1929.

HAUCK citato da KAUFMANN.
HECKER e KELLNER. *Sulla diagnosi della cisticercosi polmonare nel vivente.* Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstrahlen, XXXIX, 1929, H. 39.
HELD. *L'immagine radiologica delle forme polmonari del morbo di Hodgkin.* Fort. a. d. G. d. Röntg. Bd. XLII, 1932, H. 2.
HUBERT citato da KAUFMANN.
KAUFMANN. Trattato di Anatomia Patologica Speciale, Vallardi, Milano 1929.
LENK. *Lehrbuch der Röntgendiagnostik intrathorakaler tumoren.* J. Springer, Berlin, 1929.
MASCI. *Contributo allo studio dell'echinococcosi multipla dei polmoni.* Policl., Sez. Med., 1922, n. 6.
ID. Riv. Ospedaliera, 1923, n. 13.
MANTOVANI. *Tumore primitivo del polmone simulante una cisti di echinococco.* Riv. di radiol. e fisica med., II, 1930.
MILANI. L'indagine radiologica nei tumori del polmone, Napoli, ed. Arch. di Radiol., 1931.
NEISSER. Die Echinokokkenkrankheit, Berlin, 1877.
NEMENOW. Fort. a. d. G. d. Röntg. Krongressheft, XIII.
ORTNER. Sintomatologia clinica delle malattie interne, Vallardi ed., Milano, 1926.
PERRONCITO. Dell'echinococco negli animali domestici, Torino, 1906.
PINELLI. La diagnosi biologica dell'echinococco, Sassari, Gallizzi, ed., 1932.
PIRES DE CAMPOS e DE ALMEIDA TOLEDO. *Forma cistica del cancro polmonare.* Rev. da Associação Paulista de Med., III, 1933, n. 4.
POLLET LEVI e FLEISCHNER citati da BLEFARI MELAZZI.
PONTANO. *Metodi e direttive nella diagnosi clinica delle neoplasie, gomme e cisti del polmone.* Bull. ed Atti R. Acc. Med., Roma, LIX, fasc. 7-8-9, 1933.
PONZIO. *Contributo alla diagnosi radiologica dell'echinococco polmonare.* Atti R. Acc. Clin. Chir., Torino, 1917, pag. 365.
PUTZU. *Su 125 casi di cisti di echinococco.* Arch. It. di Chir., XXIX, 1931, pag. 117.
ROSSONI. *Quadro radiologico dei tumori metastatici del polmone.* Riv. Pat. Clin. della Tubercolosi, VI, 1932, pag. 361.
SAUPE. *Reperti polmonari nella linfogranulomatosi.* Klin. Woch., 1930, pag. 1495.
SCHAEFER e WURM. *Linfogranuloma del polmone con formazione di caverne.* Forts. a. d. G. d. Röntg., Bd. XLVII, 1933, H. 3.
SCHINZ. Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Leipzig, 1932.
SEGRE. *Diagnosi differenziale fra cisti di echinococco del polmone e metastasi polmonari di neoplasma.* Minerva med., VII, 1928, n. 30.
SERAFINI. *Di un caso di empiema circoscritto a doppia sacca simulante la cisti di echinococco.* Policl., Sez. Prat., 1932, n. 35.
SERGENT. *L'exploration radiologique de l'appareil respiratoire.* Paris, Masson e Cie, 19.
SERGENT e RENDA. *Le gomme luetiche del polmone e la loro diagnosi radiologica.* Paris médical, 1930, pag. 153.
STEINER. *Morfologia radiologica dell'echinococco.* Röntgenpraxis, Bd. III, 1931, pag. 690.
WERKENTHIN. *Contributo allo studio delle opacità rotondeggianti nelle radiografie polmonari.* Riv. polacca di radiologia, vol. V, 1932, fasc. 3-4.
WINBERG citato da PIRES DE CAMPOS e DE ALMEIDA TOLEDO.

IV.

OSPEDALE BARTOLOMEO EUSTACHIO IN S. SEVERINO MARCHE

Gli aminoacidi nel tifo.

Dott. AGENORE VALENTINI, medico primario.

Lo studio degli aminoacidi è ritornato di attualità dopochè la diffusione del metodo colorimetrico di Folin ha grandemente facilitato la loro determinazione nel sangue sostituendosi al metodo gassometrico di Van Slyke, che esige un apparecchio fragile ed ingombrante e un dispositivo motorio poco comodo da istallarsi.

Avendo seguito questo argomento in varie riprese, prima studiando col metodo di Sorensen gli aminoacidi nelle urine dei malati di fegato (1915) e poi nel sangue di alcuni polmonitici col metodo di Van Slyke nel 1924, abbiamo voluto riprendere queste ricerche sopra un'importante malattia da infezione valendoci della semplificazione offerta dal metodo colorimetrico e raccogliere in un lavoro d'insieme i risultati più importanti conseguiti in questo genere di ricerche e sul significato che fino a questo momento è lecito attribuire dal punto di vista clinico a quella frazione del ricambio proteico.

Essendo le proteine i costituenti fondamentali del protoplasma ed il substrato necessario dei fenomeni vitali, si comprende quale alto interesse abbia sempre avuto lo studio del metabolismo delle varie frazioni azotate e specialmente la determinazione della così detta « quota d'usura » o di consumo dei tessuti viventi nel ricambio endogeno ed il destino e il significato dei molteplici corpi risultanti dalla demolizione progressiva della molecola proteica.

Gli aggregati costruttivi di questa gigantesca molecola sono gruppi azotati costituiti da aminoacidi e polipeptidi che in sè e per sè sono privi di specificità e si ritrovano variamente combinati in tutte le proteine: e appunto sul movimento di questi gruppi che si svolge il metabolismo delle cellule viventi in quanto essi vengono eliminati ed assunti dalla molecola proteica nella loro individualità chimica e portati a ricostruire le proteine differenziate dei vari organi.

Gli aminoacidi sono acidi della serie grassa o aromatica, nei quali uno o più atomi di carbonio portano un gruppo NH_2 collegati generalmente fra loro da una parte col gruppo carbossilico e dall'altra col gruppo aminico: questi due gruppi restano inoltre quali estremi liberi della catena, portanti tanto il singolo come il complesso una valenza acida e una basica.

L'aminoacido ha dunque il carattere di un elettrolita anfotero, cioè ha nello stesso tempo proprietà acide e basiche. I sali quindi degli aminoacidi si formano tanto con le basi quanto con gli acidi: nel primo caso la base si combina al carbossile e ne risulta un sale di un acido debole con una base

forte; nel secondo l'acido si combina all'amide e ne risulta un sale di un acido forte con una base debole. Data la grande dissociabilità jonica di questi sali essi produrranno dunque soluzioni alcaline nel primo caso, soluzioni acide nel secondo; mentre la soluzione acquosa dell'aminoacido è neutra. Due aspetti dunque, bisogna considerare nell'a. a.: il gruppo azotato, il gruppo carbossilico e il radicale $NH_2 - \underset{H}{\overset{H}{C}} - COOH$. Le differenze fra i vari a. a. che ammontano circa a diciotto, dipendono dalle variazioni delle valenze verticali; ciò significa che le particolari proprietà di ognuno e le loro reazioni di differenziazione dipendono dalla diversità dei gruppi radicali, mentre la reazione che gli a. a. possiedono in comune debbono dipendere dai gruppi terminali contenenti il $COOH$ e il gruppo NH_2. Quest'ultimo gruppo è molto tenacemente attaccato alla molecola dell'a. a. e rimane intatto anche sotto l'azione di acidi e di alcali: esso può cedere il suo idrogeno e saldarsi un gruppo metilenico CH_2 sotto l'azione dell'aldeide formica, annullando così la sua valenza basica. Questa proprietà costituisce il fondamento del metodo di titolazione secondo Sorensen. Di fronte invece ad agenti ossidanti come l'acqua ossigenata od il permanganato di potassio il gruppo NH_2 si stacca facilmente; con l'acido nitroso l'ossidazione è completa, e l'azoto si libera come gas. La misura di questo azoto prodotto dall'azione dell'acido nitroso sulla miscela di a. a. costituisce l'essenza del metodo di determinazione gassometrica di Van Slyke. All'aria libera invece gli aminoacidi sono abbastanza stabili anche in soluzione e resistono all'azione dell'ossigeno atmosferico, salvo determinate condizioni nelle quali possano agire sostanze ad azione catalitica. Sono circa sedici gli a. a. che entrano nella costituzione della molecola proteica in proporzioni molto varie nelle diverse proteine: di essi i più notevoli perchè presenti in maggior quantità nelle varie proteine sono la leucina, la cistina, l'acido glutaminico, l'alanina e la glicocolla, tutti acidi della serie grassa con un sol gruppo aminico e un solo gruppo carbossilico ad eccezione dell'acido glutaminico che deriva dall'acido glutarico bibasico a cinque atomi di carbonio. Degli altri appartenenti alla serie ciclica i più importanti sono la tirosina e il triptofano: la prima derivata dal nucleo benzolico, l'altro da un nucleo indolico e contenenti la catena dell'acido aminopropionico o alanina.

La più cospicua sorgente degli a. a. circolanti nell'organismo è data dall'assorbimento dei prodotti della digestione. Noi sappiamo che l'idrolisi delle materie proteiche nel tubo digerente porta alla formazione di peptoni e aminoacidi destinati all'assorbimento; la porzione che si sottrae a questo destino nello stesso tubo digerente può essere decomposta fino agli ultimi termini di anidride carbonica ed ammoniaca, passando attraverso gli acidi ossiaromatici ai corpi fenolici ed altre sostanze tossiche ancora non completamente conosciute. Si ammette tuttora con Conheim che l'assorbimento avvenga sotto forma di prodotti cristallizzati quali gli aminoacidi e i polipeptidi, ma le opinioni circa la sede della ricostituzione della molecola proteica cioè della sintesi dei vari a. a. sono ancora molto disparate. Fu attribuito questo potere alla parete intestinale (Glaessner) e poi anche al fegato (Conheim) ma per quanto a quest'ultimo si debbano attribuire molte ed importanti trasformazioni di

questi complessi azotati e la ricostruzione di altri corpi importanti per l'economia, per gli a. a. in arrivo dal tubo digerente, non sembra esercitare una particolare azione, in quanto essi arriverebbero come tali ai diversi tessuti. Quella mirabile proprietà della ricostruzione delle proteine specifiche non è assunta da nessun organo, ma ogni tessuto più semplicemente trae dagli a. a. circolanti quello più adatto a se stesso per rimpiazzare le catene cadute nel lavoro di disassimilazione. In confronto alla quantità di a. a. che penetra in circolo con l'assorbimento soltanto una piccola frazione viene ingranata nei processi di assimilazione e di riparazione della molecola proteica: la massima parte va incontro ai comuni processi di combustione con effetti termodinamogeni. Dovrebbero dunque esistere nel sangue gli a. a. di due diverse origini: quelli provenienti dalla alimentazione e quelli derivanti dalla disassimilazione cellulare; in altre parole quelli che provengono dal ricambio esogeno e quelli che via via si accumulano staccandosi nel lavoro di disassimilazione dalle catene aminate delle proteine.

Se i due gruppi non sono biologicamente differenziabili, pure sembra che ognuno di essi abbia un destino particolare. L'eccesso di a. a. di origine alimentare che non viene utilizzato e che viene bruciato con svolgimento di energia, passa per i prodotti terminali dell'urea e dei solfati eliminati con l'orina. Quelli risultanti dal consumo delle proteine cellulari passa per altri prodotti eliminabili come la creatina, la creatinina e lo zolfo neutro che si ritrovano pure nelle orine.

In realtà però il ricambio proteico non obbedisce strettamente a questa divisione del lavoro, perchè possono essere utilizzati a scopo energetico i gruppi provenienti dalla usura delle proteine e questi stessi impiegati in altri processi sintetici presso i più svariati tessuti. Ad ogni modo gli a. a. destinati a distruggersi subiscono una prima modificazione con la perdita di ammoniaca e una seconda colla perdita del gruppo CO_2 con la risultante di un acido grasso inferiore o di un ossiacido o di un chetoacido che possono raggiungere finalmente i prodotti terminali dell'anidride carbonica e dell'acqua. Ogni aminoacido ha una propria individualità chimica e fisica e dà origine a particolari corpi chimici intermediari prima di ridursi al minimo comune denominatore dei prodotti terminali.

Al fegato spetterebbe secondo l'opinione più diffusa il compito della demolizione di quella complessa molecola: un fatto stabilito anche sperimentalmente è che esso può desaminare certi a. a. La leucina, la tirosina, la fenilalanina per es. perdono il loro gruppo acido ed abbandonano l'ammoniaca e il loro radicale dà per idrolisi un acido-alcool e per ossidazione un acido achetonico, che dopo alcune trasformazioni passa ad acido butirrico. Sopra questi materiali la cellula epatica può compiere anche un lavoro di sintesi, ed ecco ricostruire p. e. dall'acido lattico che è un acido-alcool attraverso l'acido piruvico, da una parte un aminoacido come l'alanina e dall'altra del glucosio e del glicogeno. La cistina, unico aminoacido portatore di zolfo che ha una funzione preminente nel metabolismo di questo elemento nell'organismo, si può trasformare in taurina e dare origine agli acidi biliari ed ai corpi solfoconiugati.

Orbene il fegato essendo capace di disaminare gli aminoacidi e di formare l'urea con l'ammoniaca messa in libertà, potendo sia bruciare sia met-

tere in riserva sotto forma di glicogeno e forse di grasso gli acidi e gli ossiacidi risultanti dalla disaminazione, può essere considerato un grande regolatore della nutrizione con funzioni antitossiche e funzioni di riserva.

La funzione regolatrice sarebbe così perfetta che sarebbe bruciato o messo in riserva l'eccesso di aminoacidi inutilizzabili per l'organismo, non lasciandone circolare che la quantità indispensabile alla riparazione del consumo azotato dei tessuti. Era dunque ovvio che avendo attribuito al fegato un così imponente lavoro di fronte al metabolismo dei derivati della molecola proteica, si dovesse pensare che tutte le volte che la cellula epatica fosse colpita dovesse di conseguenza modificarsi anche il lavoro di trasformazione degli aminoacidi e che queste alterazioni dovessero rivelarsi alle indagini chimico-biologiche degli umori. Quindi in conseguenza di un difetto della funzione disaminante avrebbe dovuto trovarsi in circolo e quindi nelle urine un aumento dei metaboliti non completamente trasformati e questa variazione chimicamente controllabile avrebbe potuto costituire un segno prezioso per rivelare il grado d'insufficienza epatica. In realtà i reperti generalmente ottenuti non hanno sempre confermato le premesse teoriche.

Prima che si generalizzassero i metodi di dosamento degli aminoacidi nel sangue, cioè prima dell'introduzione del metodo gassometrico di Van Slyke, non essendo possibile l'applicazione del metodo di Sorensen al sangue per la grande quantità che se ne richiedeva, si riteneva sufficiente per le ricerche cliniche la determinazione degli aminoacidi nelle urine col metodo al formolo. Il formolo ha la proprietà di bloccare la funzione amidica NH_2 e di metter in libertà il carbossile, cosicchè può essere titolata acidimetricamente, perchè ad ogni funzione acida liberata corrisponde la fissazione per opera del formolo di un gruppo aminico. Evidentemente nell'azoto titolabile al formolo vengono compresi anche i sali ammoniacali: per ottenere dunque soltanto la parte di azoto spettante agli aminoacidi dev'essere determinato a parte l'azoto ammoniacale e detratto dal complesso dell'azoto titolato dal formolo. Il metodo è molto semplice e dà risultati abbastanza costanti ed è l'unico fra i metodi chimici ancora adoperato nella pratica corrente. Il metodo di Schöndorff basato sul frazionamento dell'azoto mediante precipitazioni successive per mezzo della miscela cloridrofosfowolframica molto utile per la determinazione dell'urea, ci risultò allora il meno esatto per la determinazione degli aminoacidi in quanto inglobava nell'ultima frazione molti altri corpi azotati.

Questi metodi furono applicati allo studio dell'aminoaciduria nelle malattie del fegato che più profondamente ledono la cellula epatica; tenendo conto del rapporto fra le varie frazioni dell'azoto amidico, ammoniacale, ureico con l'azoto totale. Questo rapporto è veramente l'unico che permetta di formarsi un concetto sicuro dello stato del metabolismo proteico, perchè mentre quei corpi subiscono quotidianamente delle grandi oscillazioni, confrontandoli con l'azoto totale forniscono un indice abbastanza costante di notevole valore nei dosamenti in serie. Specialmente il rapporto $\frac{\text{azoto amidico}}{\text{azoto totale}}$ per quanto concerne lo studio della funzionalità epatica, rappresenta una base più sicura del rapporto tra l'azoto ureico e l'azoto totale, il così detto coefficiente azoturico di Robin, e del coefficiente di imperfezione ureogenica

di Maillard che rappresenta il rapporto tra l'azoto titolabile al formolo e quello idrolizzabile col clorurio di magnesio (urea, ammoniaca, aminoacidi): perchè nel primo caso vengono computati al denominatore corpi azotati che formano difficilmente nell'urea o che non la formano affatto e nel secondo non vengono considerati dei corpi come quelli indolici e i polipeptidi che potrebbero dare dell'urea. In conclusione lo studio del metabolismo dell'azoto e di conseguenza della funzionalità del fegato non può prescindere dal tenere sott'occhio il piano generale delle frazioni più importante dell'eliminazione azotata sopra il termine unico di confronto dell'azoto totale.

I risultati che allora si ottennero sopra alcuni casi di malattie del fegato con lesione grave della cellula e tenendo i malati a dieta fissa furono i seguenti:

Nella cirrosi alcoolica all'inizio 1,5-2,5 di azoto amidico per cento di azoto totale con un aumento nel periodo terminale (ittero grave) fino al 6 % di N totale. Il rapporto dell'azoto ammoniacale con l'azoto totale non ha dato variazioni costanti parallele all'azoto aminico ed ha oscillato dai 4-5 % dell'azoto totale: l'azoto ureico invece ha conservato un andamento che si può definire generalmente come inversamente proporzionale a quello amidico; in un caso di angiocolite suppurativa con ascesso del fegato, di pari passo agli aminoacidi dal 2-5-6 % dell'N totale si intensificavano l'ittero e l'urobilinuria: anche qui il comportamento dell'ammoniaca non fu regolare: dapprima l'eliminazione fu notevole occupando i 2/3 dell'azoto del formolo, poi si è abbassata dando la precedenza alla quota degli aminoacidi nell'azoto del formolo. L'azoto ureico, mantenendosi in linea generale sempre al disotto del normale è progressivamente disceso mentre aumentava l'azoto degli aminoacidi. In un carcinoma secondario del fegato con ittero, l'andamento caratteristico è stato dato più che dall'azoto degli aminoacidi, dalla progressione costante dell'azoto del formolo in massa e dell'azoto ammoniacale nel loro rapporto con l'azoto totale mentre l'azoto ureico ha mantenuto una percentuale elevata.

Senza entrare nei particolari degli altri casi osservati (litiasi biliare, lues epatica, altri casi di cirrosi) il fatto più generalmente osservato fu l'aumento del rapporto $\frac{\text{azoto amidicc}}{\text{azoto totale}}$ e la proporzione inversa con l'azoto ureico soltanto nei casi con compromissione generale di natura flogistica degenerativa di tutto il parenchima epatico; mentre nelle malattie a focolaio pur variando dal normale il comportamento dell'urea e dell'ammoniaca, l'azoto degli aminoacidi non supera la media normale di 0,5-2 NT. Anche il Signorelli riconosce pure il valore del rapporto tra l'azoto amidico totale e ne riporta i valori massimi nell'intossicazione fosforica e nell'atrofia giallo-acuta confermando i risultati di Frey. Come media percentuale normale questi autori danno la cifra di 2 % di NT cifra corrispondente all'incirca anche ai risultati forniti dalle nostre analisi.

In questi ultimi tempi come abbiamo detto la semplificazione portata ai metodi di analisi del sangue ha fatto accumulare una mole notevole di ricerche sugli aminoacidi in condizioni normali e patologiche. Citeremo soltanto i risultati più importanti pubblicati in questo ultimo decennio e riportati con i metodi di indagine più precisi.

La separazione dal sangue circolante degli a. a. allo stato puro tentata con successo Mac Guigan e Abel non ha fornito un metodo applicabile praticamente perchè la loro concentrazione nella quantità di sangue che può essere estratta per una analisi è troppo bassa per rendere possibile una qualunque determinazione quantitativa. Quindi quasi tutti gli autori si sono serviti o del metodo di Van Slyke o di Folin. Come risultato di numerose analisi sperimentali Mac Leod riferisce che negli animali a digiuno la concentrazione degli a. a. nel sangue delle vene mesenteriche che si aggira su 3-5 mmil. %, durante la digestione di un pasto proteico si eleva al doppio e al triplo: e tale reperto si mantiene anche ponendo a. a. puri nell'intestino. Con 10 gr. di alanina l'azoto amidico del sangue mesenterico sale da 3,7 fino a 6,3 mill. % Non appena entrato nella circolazione l'eccesso di a. a. subito scompare: iniettando infatti nelle vene di un cane sotto anestesia 12 gr. di alanina si trovò che il 90 % era scomparso dopo cinque minuti. Quale il loro destino? Decomposti nel sangue o assorbiti dai tessuti? Analizzando porzioni di vari organi e tessuti prelevati prima e qualche tempo dopo l'iniezione nell'animale è stato constatato che nei muscoli l'azoto amidico aumenta fino al 60-80 mill. %. Oltre questo livello sembra che il muscolo non sia capace di assorbire più a. a., mentre gli organi addominali come ad esempio il fegato possono ritenere fino al 150 % della quantità originale. Il sangue in nessun momento si trova privo di a. a., perchè anche dopo molti giorni di digiuno contiene la sua quota normale di 3-10 mill. %. Sembra dunque esistere un certo equilibrio fra il contenuto di a. a. nel sangue e quello dei tessuti: secondo Mac Leod questo sarebbe da cinque a sei volte maggiore di quello contenuto nel sangue circolante nell'organo.

Le ricerche recenti sul destino ulteriore degli a. a. non hanno portato a risultati conclusivi: sempre sulla base delle determinazioni frazionate nel sangue dei diversi organi dopo l'iniezione delle vene di a. a. è stato rilevato che durante il passaggio del sangue attraverso il fegato l'abbassamento nella concentrazione degli a. a. è maggiore che durante la circolazione attraverso tutti gli altri organi. Rapidamente ed abbondantemente la cellula epatica si carica di questi corpi, ma anche rapidamente se ne libera trasformandoli in urea ed in altri corpi, senza attendere che gli altri organi se ne siano saturati. Lo stesso avviene durante l'assorbimento del pasto proteico, perchè non appena gli a. a. raggiungono il fegato attraverso il sangue portale, si inizia subito la loro trasformazione in urea. Anche nell'animale digiunante la massima parte del pasto proteico viene escreto come urea, ed è proprio minima la frazione di a. a. che resta nell'organismo per riparare le perdite tissurali. Questa frazione poi viene subito convertita in proteina organizzata come dimostra il fatto che il contenuto di a. a. liberi nei vari tessuti dell'animale in digestione, non è sensibilmente maggiore di quello dell'animale in digiuno. Noi però non sappiamo quanto tempo occorra tra l'incorporazione di a. a. nella molecola proteica e la loro successiva liberazione, nè possiamo distinguere quali siano gli a. a. provenienti dagli alimenti che possono essere utilizzati alla ricostruzione, nè se gli a. a. provenienti dalla disassimilazione possano essere riassunti da altre cellule nè quali siano quelli destinati alla distruzione ed alla escrezione. Questo complesso di problemi che coinvolge la intima vita cellulare non potrà essere facilmente ordinato ed i

biologi si accontentano per ora di ritenere come indirizzo generale che gli a. a. provenienti dalla disgregazione non siano adatti alla ricostruzione cellulare e quindi siano destinati ad essere trasformati od eliminati.

Sulla determinazione del contenuto in a. a. nel sangue Green, Sandiford e Ross hanno raccolto una serie di 455 casi di malattie differenti l'una dall'altra ed hanno trovato che i valori analitici si mantengono costantemente dentro limiti molto ristretti, dando come tasso medio da 5,7-7,8 mill. % senza quindi una notevole deviazione dal tasso considerato come normale. Le ricerche di Re e Molinelli sul sangue di malati di tubercolosi polmonare hanno trovato valori inferiori al normale nelle forme fibrocaseose nei periodi evolutivi con febbre; e nelle forme fibrose dei valori normali; Oliva e Quaglia col metodo colorimetrico di Folin ritengono come valore normale 6,4 mill. % quantità che poco si distacca dalla media riportata dagli altri autori. Nelle malattie del fegato sono riportati valori da 5 ad 8 mill. %; nei cardiopazienti da 4,2 ad 8,4; nelle nefropatie da 5,8 a 7,2 %; nei tubercolosi un valore medio del 5 %. In tutti i casi i valori massimi furono dati secondo gli autori dalle malattie che direttamente o indirettamente interessavano la cellula epatica. In un recente lavoro Oliva e Pescarmona hanno largamente studiato il comportamento del fegato negli a. a. mediante il carico alimentare con gelatina con lo scopo principale di aggiungere una nuova prova per lo studio della funzionalità epatica. In complesso questi sono i risultati che riferiscono gli autori: negli individui normali la concentrazione degli a. a. nel sangue presenta un lieve aumento dopo la prima ora per toccare al massimo nella seconda ora dopo l'ingestione di 50 gr. di gelatina e ritornano al valore iniziale del digiuno dopo circa quattro ore. Parallelamente la concentrazione degli a. a. nell'urina non si discosta nelle prime due ore dai valori antecedenti; nelle due ore successive invece l'aumento della concentrazione è notevole, però in complesso la quantità dell'azoto amidico eliminato nelle 24 ore susseguenti la prova non supera la quantità di quello eliminato nelle 24 ore precedenti. Nei cirrotici ed in genere nelle malattie che compromettono la cellula epatica l'aumento di a. a. nel sangue suole essere maggiore e più protratto; l'aumento di eliminazione di a. a. nell'urina è costante e persiste più a lungo, ma le deviazioni rispetto al comportamento dei normali non sogliono essere molto accentuate. I risultati riferiti da questi ultimi autori concordano quindi con la massima parte dei dati ottenuti dagli altri ricercatori, e la più grande divergenza di opinioni si riscontra nella interpretazione dell'intimo meccanismo dei fenomeni.

Mentre un gruppo di patologi con Isaac vorrebbe dare un valore preponderante ai fenomeni di autolisi delle proteine epatiche nella produzione dell'aminoacidemia, si ritorna generalmente al giorno d'oggi alla vecchia dottrina che metteva a base dell'aumento dell'azoto aminico nell'orina, un difetto di funzionamento della cellula epatica dinanzi agli aminoacidi provenienti da sorgenti endogene ed esogene.

La dottrina della formazione endogena di questi corpi ha dato origine ad ipotesi molto interessanti che in qualche trattato vengono citate come fatti acquisiti dai risultati sperimentali.

Nelle malattie acute con alta febbre e con rapida e profonda distruzione di albumine corporee dovrebbe ritrovarsi in circolo un aumento di a. a. provenienti dalle catene cadute nel lavoro di disassimilazione.

Praticando a convalida di questa affermazione alcune analisi isolate quest'aumento della quota di aminoacidi non risultò, e se in qualche caso di polmonite franca pneumococcica la concentrazione degli a. a. nel sangue e nelle orine si elevò un pò al di sopra del normale fino a 8,4 mm. ‰-15 mm. % rispettivamente, ciò era probabilmente dovuto ad altri fattori fra i quali un certo grado di insufficienza epatica rivelata dall'ittero ed il riassorbimento intenso di essudati ricchi di quei composti azotati.

Tra le malattie infettive con alta febbre a lungo decorso con rapida e profonda distruzione di tessuti, la più adatta allo scopo di studiare il comportamento degli a. a. ci sembrò il tifo che è così frequente nella nostra regione e che non manca mai nelle sale ospitaliere.

Insieme alla determinazione degli a. a. nel sangue abbiamo voluto dosare anche gli a. a. nell'orina per studiare il parallelismo reciproco ed abbiamo riportato ciascuna cifra nel primo caso all'azoto residuo, nel secondo all'azoto totale orinario, allo scopo di osservare se le percentuali di concentrazione dessero un valore di orientamento più sicuro e più rapido che le cifre dei dosamenti diretti. Inoltre, prescindendo dagli a. a., la titolazione dell'azoto totale poteva dare una idea sufficiente del metabolismo delle sostanze azotate nel tifo.

Proprio sul tifo furono iniziati dal Vogel i primi e più importanti studi sul comportamento del ricambio delle proteine nelle malattie infettive: ciò che allora fu stabilito dalle ricerche di questo A. e cioè un importante aumento nel metabolismo dei corpi proteici (disassimilazione), fu confermato da ricerche ulteriori. L'interpretazione intima dei fenomeni rimase incerta anche dopo l'ipotesi di Naunyn sul consumo tossogeno dell'albumina e le più accurate analisi hanno potuto solo constatare che il problema è molto più complicato di quello che sembrava, in quanto davanti al fattore dell'iponutrizione, l'organismo reagisce con un aumento nel consumo delle proteine come si verifica nella febbre quando le riserve di glicogeno sono scomparse dal fegato. Su questo concetto si basa l'alimentazione compensatrice dei febbricitanti. Ricerche compiute sotto la direzione di Grafe hanno potuto stabilire che nei tifosi con febbre moderata non superiore ai 39° di regola si osserva un bilancio azotato in pari senza perdita di peso, mentre nei casi decorrenti con alta temperatura e con profondo stato infettivo sarebbe necessario per ottenere il compenso un apporto alimentare così elevato da essere praticamente inattuabile. Ecco perchè tutti i tifosi gravi vanno fatalmente incontro ad una enorme perdita di peso. Che le alte temperature in sè e per sè possano provocare una distruzione di albumine sarebbe dimostrato dalla perdita di azoto negli esperimenti sugli animali, ma nell'uomo il fenomeno non è stato concordemente confermato. Un contributo alla dilucidazione di questo problema è stato portato dalla dimostrazione da parte di Freund e Grafe sulla regolazione centrale del ricambio delle proteine. L'agente infettivo secondo questi autori agisce primieramente non alla periferia ma sui centri nervosi ed infatti dopo la sezione del midollo cervicale l'aumento del ricambio proteico che si verificava durante le gravi infezioni a decorso mortale (schliesslich tödliche), cessa del tutto. Per quanto secondo lo stesso Grafe questa teoria è ora generalmente accettata anche dai più convinti assertori della teoria di Naunyn come F. Müller e la sua scuola, in realtà il con-

cetto informatore di questa teoria sull'attacco primitivo periferico delle proteine da parte dell'agente infettivo non ha ancora perduto il suo valore, essendo ancora insufficienti il numero e i risultati delle ricerche sui casi d'infezione e sulle cause provocatrici della febbre. Solo una cosa si può affermare oggi con sicurezza e cioè se esiste come tale un consumo tossogeno di proteina, a questo fatto non si può attribuire un significato generale (Grafe). Per noi qualunque direzione periferica o centrale abbia l'agente infettivo, questo può provocare un'aumento del consumo proteico anche indipendentemente dalla febbre come si verifica in forme afebbrili di tubercolosi e negli stessi stati prodromici di alcune malattie infettive; ma nelle infezioni febbrili i due fattori di aumento di temperatura ed azione tossinica si sommano per provocare l'aumento del ricambio.



I casi studiati riguardano dieci tifosi la maggior parte a decorso grave con febbre costantemente elevata e rapido dimagramento ed alcuni a decorso mite con febbre moderata ed alimentazione sufficiente. In ognuno sono state praticate due serie di determinazioni: nella prima decade e verso la fine della malattia.

Il primo dosamento venne praticato il mattino dopochè da dodici ore il malato non assumeva nessun alimento contenente proteine ma solo zuccheri; il secondo durante la giornata nella quale si veniva somministrando la razione di gr. 1500 di latte con due tuorli d'uovo, 250 gr. di brodo di carne e 50 gr. di gelatina di brodo (proteine circa 80-85 gr. pari a 12 gr. di azoto). I dosamenti riguardavano gli aminoacidi nel sangue e nell'orina prelevata contemporaneamente; l'azoto residuo nel sangue e l'azoto totale nell'orina con le rispettive percentuali.

Metodica. — Abbiamo seguito per il dosamento degli a. a. nel sangue, previa dealbuminizzazione con Wolframato di sodio, il metodo colorimetrico di Folin, adattando la modificazione della Poworinskaja per il colorimetro piccolo di Dubosq che necessita soltanto di 0,2 cmc. di sangue. Nel restante il metodo è perfettamente uguale a quello di Folin: si tratta solo di ridurre al decimo il quantitativo di tutti i reagenti. Per il colorimetro a prisma (sistema Autenrieth) essendo necessaria una soluzione stabile ed inalterabile, la Poworinskaja consiglia una soluzione colorante standard risultante da un miscuglio di metilorange e di fucsina carbolica: ma la preparazione non è facile e la miscela non raggiunge la perfetta identità nella tonalità del colore di quella risultante dalla reazione degli aminoacidi col naftochinone.

Per le urine abbiamo adoperato tanto il vecchio metodo di Sorensen al formolo determinando a parte l'ammoniaca per mezzo della aereazione a caldo con la pompa d'acqua; quanto il metodo colorimetrico al naftochinone come per il sangue, previo trattamento con la permutite per allontanare l'ammoniaca. Questo metodo colorimetrico applicato alle orine è indubbiamente molto comodo in quanto permette multipli dosamenti in serie contemporaneamente ai campioni di sangue e nelle ricerche cliniche è sempre consigliabile attenersi ad un metodo identico per economia di tempo e di materiale.

Però nelle ricerche comparative si osserva che il metodo colorimetrico dà costantemente valori un po' maggiori da 3 fino a 6 mmgr. in confronto del metodo al formolo, che dovrebbe ritenersi più preciso in quanto nel metodo colorimetrico il filtrato dell'orina dopo il trattamento con la permutite non risulta decolorato completamente come la soluzione campione di glicocolla e non si può sapere quanto questa componente cromatica possa influire sul colore finale a reazione compiuta. Per l'azoto residuo del sangue e per l'azoto totale dell'orina abbiamo adottato il microkieldall semplice con titolazione per via jodimetrica seguendo i particolari consigliati dal Condorelli.

Osservando anzitutto le cifre riflettenti le concentrazioni dell'azoto aminico del sangue, si nota la scarsa variabilità di questa concentrazione che oscilla in ogni caso entro limiti abbastanza ristretti: fra la minima e la massima corre il divario di 3 o 4 mmg. soltanto. Nessun'altra frazione di azoto subisce una limitazione così obbligata nel metabolismo intermedio e questo costituisce una riprova della grande importanza che hanno gli aminoacidi per la vita della molecola proteica. I valori più alti furono riscontrati in un solo caso di tifo due giorni avanti il decesso, quando presumibilmente si era installata anche una grave insufficienza epatica. Negli altri casi di tifo nei quali la cellula epatica era presumibilmente indenne, si sono trovati valori costanti a digiuno tanto nei casi leggeri come nei gravi casi con ipertermia e rapida perdita di peso. Dunque l'indubbio consumo delle albumine corporee e la perdita delle catene amidate che dovrebbe verificarsi in una malattia rapidamente consuntiva come il tifo, non si rileva dal dosamento delle a. a. circolanti: quelli che si staccano dalla molecola proteica debbono essere subito disaminati e bruciati dall'immane braciere dell'organismo in preda alla reazione febbrile in circolo o più probabilmente nel fegato. Al contrario noi rileviamo l'effetto della dieta molto ridotta dai bassi valori riscontrati a digiuno. Infatti negli individui o normali o affetti da malattie che non compromettono la cellula epatica e che possono essere mantenuti a dieta comune, la concentrazione aminoacidemica a digiuno è sempre nettamente superiore a quella dei pazienti che debbono subire una protratta carenza di albuminoidi nella dieta. Durante il breve periodo di dieta idrozuccherina alla quale fu costretta la malata con enterorragia, la quantità, degli aminoacidi cadde ai minimi valori (4,25 mm. per cento) negli altri casi i dosamenti a digiuno superarono raramente la cifra di 6 mm. %. Per quanto si cerchi di introdurre nell'organismo del tifoso una alimentazione sufficiente, pure nei casi veramente gravi è molto difficile far ingerire una quantità di proteine che compensi le perdite: e l'unica risorsa è quella di aggiustare il deficit calorico con idrocarbonati solubili che vengono facilmente assorbiti e mantengono una discreta sorgente d'energia.

Siamo però ben lontani dalle ricche diete attuate da Schaffer e Coleman con 4-5000 calorie con le quali riuscirono a mantenere nei tifosi il peso costante senza apprezzabile consumo proteico e dobbiamo confessare che per noi è sempre riuscita impresa impossibile ottenere che il tifoso, nel periodo di massima gravità, accetti panna, burro, purée diversi oltre al litro e mezzo di latte, il cioccolato, i quattro rossi d'uovo, ecc. come vorrebbero i predetti

	Determinazioni nel sangue in milligr. %			Determinazioni nell'urina in milligr. %		
	Azoto amidico	Azoto residuo	Rapporto N. am. / N. res. %	Azoto amidico	Azoto totale	Rapporto N. am. / N. tot. % (*)
Caso I. — S. Angela, a. 22. Decorso grave. 1ª Determinazione. Giornata 10ª: Temperatura 39°,8 mx.:						
A digiuno	6,25	31	20 %	10,1	730	1,3 %
Periodo digestivo	7,10	32	22 %	11	715	1,5 %
2ª Determinazione. Giornata 24ª. Temperatura 39°,2 mx. Notev. perdita di peso:						
A digiuno	5,75	29	19 %	9	665	1,4 %
Periodo digestivo	6,80	35	18 %	9,3	540	1,7 %
Caso II. — C. Giovanna, a. 38. Decorso grave. 1ª Determinazione. Giornata 19ª. Temp. 40° mx.:						
A digiuno	5,25	28	18 %	6,3	466	1,1 %
Periodo digestivo	5,82	31	18 %	6,1	474	1,2 %
2ª Determinazione. Giornata 31ª. Temperatura 40°,4 mx. Ittero:						
A digiuno	8,02	27	22 %	9,3	425	2,4 %
Periodo digestivo	8,24	29	21 %	9,5	453	2 %
Caso III. — F. Anna, a. 28. Decorso grave. 1ª Determinazione. Giornata 10ª. Temperatura 39°,8 mx.:						
A digiuno	6,5	28,5	22 %	7	460	1,6 %
Periodo digestivo	7,2	30,4	23 %	8	501	1,4 %
2ª Determinazione. Giornata 28ª. Temperatura 40°,2 mx. Colecistite:						
A digiuno	5,82	22,3	26 %	5,5	423	1,2 %
Periodo digestivo	6,45	23,1	27 %	6	468	1,1 %
Caso IV. — P. Annita, a. 19. Decorso grave 1ª Determinazione. Giornata 11ª. Temp. 40°,2 mx.:						
A digiuno	5,75	27,4	21 %	5,8	385	1,4 %
Periodo digestivo	6	26,6	22 %	6,5	402	1,6 %
2ª Determinazione. Giornata 16ª. Temperatura 37°,6 mx. Enterorragia:						
A digiuno	4,25	23,5	18 %	5,2	325	1,5 %
Dieta idrozuccherina . .	4,85	22	21 %	5	285	1,7 %
Caso V. — P. Raffaele, a. 13. Decorso grave. 1ª Determinazione. Giornata 15ª. Temp. 40°,2 mx. Perdita di peso:						
A digiuno	6,08	38	16 %	9 5	512	1,1 %
Periodo digestivo	6,25	32	19 %	11,2	613	1,7 %

(*) E stata omessa la trascrizione dei dati concernenti l'Ammoniaca urinaria non necessari allo scopo del lavoro.

	Determinazioni nel sangue in milligr. %			Determinazioni nell'urina in milligr. %		
	Azoto amidico	Azoto residuo	Rapporto N. am. / N. res. %	Azoto amidico	Azoto totale	Rapporto N. am. / N. tot. %
2ª Determinazione. Giornata 32ª. Temperatura 39°,2 mx.:						
A digiuno	6,15	44	14 %	8	419	1,8 %
Periodo digestivo	6,85	37	18 %	11,2	528	2 %
Caso VI. — F. Plinio, a. 16. Decorso regolare. 1ª Determinazione. Giornata 10ª. Temp. 39°,6 mx.:						
A digiuno	6,35	32,3	19 %	6,9	422	1,6 %
Periodo digestivo	7,82	33	23 %	8,3	415	2 %
2ª Determinazione. Giornata 22ª. Temperatura 39° mx.:						
A digiuno	7,10	29,5	24 %	8	385	2 %
Periodo digestivo	7,42	28,7	25 %	9,2	403	2,2 %
Caso VII. — B. Cesare, a. 16. Decorso regolare. 1ª Determinazione. Giornata 14ª. Temp. 38°,2 mx.:						
A digiuno	6,20	26	23 %	5,5	573	0,9 %
Periodo digestivo	6,80	28	25 %	7,2	601	1,1 %
2ª Determinazione. Giornata 24ª. Temperatura 37°,8 mx.:						
A digiuno	7,12	31	22 %	6	613	0,9 %
Periodo digestivo	7,80	32	24 %	8,4	605	1,3 %
Caso VIII. — A. Annunziata. Decorso regolare. Paratifo B. 1ª Determinazione. Giornata 12ª. Temp. 38°,8 mx.:						
A digiuno	5,75	25	22 %	6,2	493	1,2 %
Periodo digestivo	6	30	20 %	7,4	502	1,4 %
2ª Determinazione. Giornata 24ª. Temperatura 39°,2 mx. Colecistite; epatomegalia:						
A digiuno	6,12	31	19 %	6,4	515	1,2 %
Periodo digestivo	6,45	36	18 %	8,8	534	1,6 %
Caso IX. — P. Cecilia, a. 18. Decorso grave. 1ª Determinazione. Giornata 15ª. Temp. 40° mx. Perdita di peso eccentuata:						
A digiuno	5,15	27	19 %	7,2	388	2 %
Periodo digestivo	6,2	26	21 %	9,1	413	2,2 %
2ª Determinazione. Giornata 35ª. Temperatura 39°,6 mx. Dermatomiosite necrotica:						
A digiuno	5,7	25	22 %	5,2	396	1,3 %
Periodo digestivo	6,5	27	23 %	7,1	402	1,7 %

	Determinazioni nel sangue in milligr. %			Determinazioni nell'urina in milligr. %		
	Azoto amidico	Azoto residuo	Rapporto N. am. / N. res. %	Azoto amidico	Azoto totale	Rapporto N. am / N. tot. %
CASO X. — M. Sara, a. 12. Decorso grave. 1ª Determinazione. Giornata 7ª. Temperatura 40° mx. Perdita di peso accentuata:						
A digiuno	6,13	32	19 %	6,1	462	1,3 %
Periodo digestivo	6,97	36	19 %	7,8	504	1,5 %
2ª Determinazione. Giornata 19ª. Temperatura 39° mx.:						
A digiuno	6,42	28	22 %	6,8	518	1,3 %
Periodo digestivo	7	30	23 %	8,2	574	1,4 %

autori, per ottenere l'equilibrio del peso. Lo stato d'incoscienza, la stomatite, l'inappetenza completa, la diarrea frequente ostacolano per un periodo di 15 o 20 giorni almeno, un'alimentazione abbondante. Non è facile far sorpassare al malato le 3.500 calorie a mezzo di latte, tuorli d'uovo, zucchero e farina lattea, sulla base di circa 80 gr. di proteine, 120 gr. di grassi e circa 800 di carboidrati. Per fortuna il limite degli idrati di carbonio si può ancora innalzare senza inconvenienti e, come è stato anche dimostrato sperimentalmente, questi possono agire come alimento di risparmio sulle proteine e sui grassi.

Senza addentrarci nell'interessante problema del ricambio dei febbricitanti, evidentemente i tifosi alimentati con questo sistema sono in carenza di proteine e di grassi, ma la mortalità riscontrata presso di noi non è sensibilmente maggiore di quella portata da Coleman di 9,3 % tra i malati di tifo iperalimentati.

La bassa quota di aminoacidi trovata a digiuno nei nostri malati è probabilmente espressione di questa carenza proteica mentre la concentrazione lievemente maggiore trovata nelle altre ore del giorno, rivela che l'aumento è in rapporto all'assorbimento alimentare. Questa differenza per quanto lieve è tuttavia abbastanza costante perchè possa avere il suo valore.

Con la somministrazione di sostanze a contenuto fisso di a. a. si può ottenere una curva caratteristica e costante come hanno dimostrato Oliva e Pescarmona con la somministrazione di 50 gr. di gelatina; il vertice massimo in genere fu osservato alla terza ora dopo l'ingestione anche in soggetti con fegato sano, ma è evidente che con un'alimentazione mista necessariamente variabile nel suo contenuto in proteine, non è possibile ottenere una curva regolare. Dunque i soli aminoacidi assorbiti si rivelano in circolo per breve tempo: gli altri, di origine endogena non modificano la concentrazione in modo evidente. Forse gli a. a. derivanti dal consumo proteico hanno una conformazione molecolare diversa da quelli provenienti dall'assorbimento e più adatta ad una rapida trasformazione.

Per spiegarci l'aumento determinabile dopo l'assorbimento si potrebbe ammettere che anche normalmente il fegato lasci passare in circolo una pic-

cola quantità di a. a. che gli affluiscono dall'intestino anche se il potere desaminante resti normale e che i muscoli ed in genere i tessuti non si approprino degli a. a. circolanti tanto rapidamente da non lasciare la possibilità di rilevare un'aumento per quanto tenue della concentrazione. In complesso possiamo dire che anche nei tifosi il metabolismo degli a. a. non è molto differente da quello degli individui normali.

In quanto all'azoto totale non albuminoideo, o azoto residuo, il suo comportamento non è risultato diverso da quello rilevabile nei malati con sufficiente funzione dell'emuntorio renale; nè è stata riscontrata una sensibile differenza nei dosamenti a digiuno.

L'azoto residuo in genere segue le variazioni dell'azoto ureico che ne rappresenta la parte principale: ma mentre il rapporto tra azoto ureico ed azoto residuo può avere un notevole valore per lo studio delle varie frazioni del ricambio proteico, il rapporto dell'azoto amidico all'azoto non coagulabile non ci è apparso che offra delle caratteristiche di una qualche importanza. I suoi valori si mantengono però abbastanza costanti, variando dal 18 al 24 %.

L'eliminazione degli a. a. attraverso le orine ha mantenuto un andamento quasi proporzionale alla concentrazione osservata nel sangue ma non si può dire finora se questa eliminazione obbedisca a leggi particolari.

Sono necessari ulteriori studi rivolti specialmente al comportamento di questi corpi nelle diverse alterazioni della funzione renale.

Di fronte poi al metabolismo dell'azoto l'urina ci fornisce dei dati molto più interessanti. Non solo le quantità rilevabili delle diverse frazioni azotate come l'urea, l'ammoniaca, gli a. a. hanno un valore in sè nel bilancio d'uscita in quanto possiamo valutarne la quantità dell'eliminazione giornaliera in rapporto all'entrata alimentare, ma offrono dei dati interessanti anche considerati in base al loro rapporto reciproco e al rapporto con l'azoto totale urinario. Dell'azoto introdotto circa l'ottantacinque per cento viene eliminato con l'urine, e di questo, l'ottantadue per cento come urea: anche degli altri cataboliti la proporzione resta abbastanza costante in modo che in molti stati morbosi potremo osservare un mutamento di questi rapporti come ad es. un innalzamento della quota ammoniacale come nella cirrosi; ma anche nelle gravi malattie epatiche noi osserveremo un abbassamento nel coefficiente ureico per l'aumento della frazione dovuto ai gruppi NH_2.

Dato un aumento del coefficiente ammoniacale è comune a molti stati morbosi, è evidente come sia utile stabilire oltre al rapporto fondamentale con l'azoto totale anche degli altri gruppi fra loro come gli a. a. con l'ammoniaca e con l'urea. Nei nostri casi il dato più costante ed in fondo utile e sufficiente fu il rapporto dell'azoto degli a. a. e dell'azoto ammoniacale coll'azoto totale. Questi rapporti danno un'idea sufficientemente chiara del destino dei gruppi NH essendo gli altri elementi azotati in percentuale minima in modo da potersi inglobare senza grave errore al restante azoto considerato come azoto ureico.

Infatti nei casi studiati osservando le percentuali si ha l'idea necessaria delle variazioni nell'eliminazione dei corpi amidati distinti in ammoniaca ed aminoacidi.

Nel tifo l'eliminazione globale dell'azoto si mantiene abbastanza uni-

forme come uniforme è il tipo e la quantità degli alimenti introdotti: su questa base sufficientemente costante i mutamenti delle frazioni dovute agli a. a. ed all'ammoniaca risultano notevolmente chiari.

Come nell'individuo normale ed in molte altre malattie, in questi ammalati di tifo l'ammoniaca e gli a. a. hanno conservato il loro reciproco ordinario rapporto variando da 0,25 a 1,5 % come in genere si osserva nella dieta lattea: questo rapporto può aumentare anche fino al 3 % con dieta più ricca di proteine. Anche in questi casi patologici possiamo concludere che come nel normale quasi tutta la quantità degli a. a. eliminati è di origine esogena e che a fegato ben funzionante l'aminoaciduria resta fra limiti abbastanza ristretti. Essa confrontata all'azoto totale ha dato cifre notevolmente costanti come in generale uniforme è stata tanto la dieta somministrata quanto l'andamento della diuresi. Questa si è mantenuta nella maggior parte dei casi tra gli 800 e i 900 gr. nelle 24 ore: quindi date le non eccessive variazioni nel volume urinario abbiamo ritenuto di dover dare egualmente valore alla concentrazione percentuale dei campioni singoli, omettendo il dosamento sul volume totale raccolto, anche perchè durante le 24 ore non si poteva garantire la completa stabilità delle sostanze contenute nell'urina. Del resto più che la quantità dell'azoto eliminato in 24 ore, a noi interessava seguire l'andamento dell'eliminazione di fronte al sangue nel medesimo tempo, nè variazioni importanti potevano intervenire tra un'ora e l'altra essendo l'assunzione degli alimenti frazionata e continua in tutte le ore del giorno. Infatti le percentuali dell'azoto aminico e dell'azoto totale hanno dato valori quasi fissi, salvo l'aumento evidente del rapporto nell'unico caso finito con insufficienza epatica (4 %).

Anche in questo lavoro noi abbiamo ancora una volta potuto constatare come siano sempre preziosi per lo studio del ricambio proteico i valori delle varie frazioni azotate eliminate con l'urina e i loro rapporti reciproci.

Concludendo, possiamo dire: che nel tifo come nelle altre malattie consuntive febbrili con rapida distruzione dei tessuti gli a. a. a fegato sano si comportano come nell'individuo normale; che il lieve aumento in confronto ai valori a digiuno costatato nel sangue e nell'urina è sempre di origine digestiva; che, data la quasi costante concordanza fra la concentrazione degli a. a. nel sangue e nell'orina, si può senza danno trascurare la determinazione dell'aminoacidemia perchè l'aminoaciduria ci offre dati utili e sufficienti allo studio clinico; che il metodo colorimetrico di Folin nell'orina se offre vantaggi di rapidità, dà risultati meno precisi del vecchio metodo di Sorensen col quale noi dosiamo obbligatoriamente anche l'ammoniaca, dato molto utile in rapporto al ricambio azotato.

Infine lo studio dei cataboliti azotati nell'urina ed i loro rapporti con l'azoto totale ci danno anche oggi un quadro abbastanza chiaro sul movimento e sul destino delle proteine.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportamento degli aminoacidi nel sangue e nell'urina in dieci ammalati di tifo alimentati a base calorica fissa tenendo conto dei valori in se stessi e dei loro rapporti con l'azoto residuo da una parte e con l'azoto totale urinario dall'altra.

Tale comportamento anche nei casi gravi non è risultato molto differente dal normale e tra i due rapporti quello che ha maggior valore dal lato clinico rispetto al metabolismo proteico è pur sempre il rapporto tra l'azoto aminico urinario e le altre sostanze azotate nell'orina con l'azoto totale.

S. Severino Marche, 25 febbraio 1934-XII.

BIBLIOGRAFIA.

1) FOLIN. Journ. of Bioc. Chem., vol. LI, 370.
2) ROGER. *Physiologie pathol. du foie.*
3) MACHEOD. *Physiology and Biochemistry in modern Medicine,* 1931, p. 840.
4) RONDONI. *Biochimica,* 1928.
5) LICHWITZ. Klinische Chemic., 2 Aufl. 1930.
6) SCHULTZE. *Practicum der phys. Chem.*
7) GREEN, SANDIFORD e ROFF. *The aminoacid content of the blood in normal and pathologic conditions.* The Journ. of Biol. Chem., n. 58, p. 845.
8) PARNAS und TAUBENHAUS. *Ueber die kolorimetrische Bestimmung der A. S. in gegenwarts von Ammoniak.* Bioch. Zeitsch., Bd. 159, S. 309, 1925.
9) SABRY. *Der Gehalt an Aminosäuren in den Spaltroducten der Eiweisses.* Bioch. Zeitsch., Bd. 176, S. 124, 1926.
10) NEUBAUER. *Ueber den Abbau der Aminosaüren in gesunden und kranken Organismus.* Deut. Archiv. f. Klin. Med., Bd. 95, p. 211.
11) EMBEN C. *Ueber syntetische Bildung von Aminosäuren in der Leber.* Bioch. Zeit., Bd. 29, p. 423.
12) GRAFE. *Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung.* I. Springer, Berlin, 1931.
13) CONDORELLI. *Tecnica microchimica.*
14) MANDEL e STENDEL. *I metodi mimimetrici per l'esame del sangue.*
15) POWORINSKAJA. *Ueber die Anwendung der Methodik von Folin zur Aminosticktoff-Bestimmung. in 0,2 cc. Blut.* Aus den Bioch. Inst. zu Leningrad Bioch. Zeit., 1931, Bd. 232.
16) FURTH, FRIEDRICH, SCHOLL. *Ueber eine Farbereaktion des Glikocolls und anderer Aminosäuren mit Natrium hypoclorit. und Phenol.* Bioch Zeit., Bd. 240, 1931, p. 50.
17) COLEMAN. Journ. Am. Med. Ass., 49, p. 393, 1912.
18) GHERARDINI e D. IGNAZIO. *Funzionalità epatica e aminoaciduria provocate.* Diagnosi e tecnica di laboratorio, 1932, p. 9.
19) LIEBEN F. u. URBAN. *Ueber die Abspaltung von Ammoniak aus Aminosäuren in Lichte der Quarzlampe.* Bioch. Zeit., Bd. 239.
20) RE PEDRO e MOLINELLI. *Aminoaciduria nella tubercolosi polmonare.* Rev. Soc. Argent. Biology, p. 7, pag. 388-392.
21) PASKIS KARL. *Ueber Beziungen des intern. Stoffwechsels zum Kohlenhydrathaushalt.* Zeit. V. exp. Mediz., 81, 156, 1932.
22) OLIVA e QUAGLIA. *Ricerche sul contenuto A. A. nel sangue in condizioni normali e patologiche.* Giornale Acc. Medica di Torino, 94, 332, p. 193.
23) OLIVA e PESCARMONA. *Sul metodo di esplorazione funzionale del fegato mediante il carico con gelatina.* Archivio per le Scienze Mediche, v. LVII, 1933.
24) SIGNORELLI. Bioch. Zeit., 47, 482.

Roma, 1934 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLI Roma, 1° Novembre 1934 - XIII Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: prof. C. Frugoni.

Sul comportamento della colesterinemia dopo iniezione d'istamina e suo impiego alla diagnostica funzionale del fegato

per il dott. Pietro Stefanutti, ass. vol. e Claudio Campana, all. int

Una particolare importanza, per complessità ed estensione di fenomeni biochimici, presenta fra le normali funzioni epatiche il ricambio dei lipoidi e dei grassi, che, secondo le più moderne vedute, nel fegato può svolgersi in tutti i suoi gradi intermedii. Fra queste sostanze, in primo piano, stanno la colesterina ed i suoi composti e derivati.

La colesterina oltre che nel sangue si trova in tutti i tessuti ed in ogni cellula dell'organismo: essa è probabilmente una sostanza indispensabile alla vita, le cui funzioni finora non sono però chiaramente messe in luce, sia che si tratti dei suoi rapporti col generale metabolismo e nutrizione dei tessuti, sia che si tratti delle sue relazioni coi processi immunitari. Chimicamente viene considerata coi lipoidi, comprendendosi sotto questo titolo delle sostanze svariate nella cui molecola entrano per lo più dei radicali di acidi grassi e che sono solubili nei solventi dei grassi, in particolare nell'etere; chimicamente, secondo Windaus e Panzer (10) la colesterina avrebbe qualche rapporto coi terpeni, contenendo come questi corpi degli anelli idroaroma-

tici; essa sarebbe molto simile alla fitosterina, una sterina vegetale, ed ha una stretta parentela chimica con l'acido colalico, costituente normale della bile; ha inoltre la proprietà di legarsi cogli acidi grassi per formare esteri (per la presenza di un gruppo alcoolico secondario CH-OH).

L'origine della colesterina dell'organismo animale per la maggior parte degli AA. sarebbe alimentare, derivando dalle sterine vegetali; per altri invece potrebbe essere anche endogena da componenti aciclici dell'organismo per processi di sintesi che avrebbero luogo nel fegato. Nel fegato la colesterina (se pur ivi non è certo possa venir sintetizzata) ha però la sua principale stazione di ricambio biologico. A questo organo sarebbe devoluta la possibilità di scindere gli esteri colesterinici, ricavandone acidi grassi e colesterina libera. Gli acidi grassi a loro volta possono essere dal fegato fissati nelle sue cellule, o desaturati e quindi abbruciati oppure sintetizzati, sia con la glicerina per formare grassi neutri, sia con il glicerofosfato di colina o di neurina per formare i fosfatidi.

La colesterina libera che deriva dalla scissione degli esteri colesterinici può avere pure sorti multiple, potendo essere come tale riversata nel circolo generale o eliminata per la bile: essa può inoltre venire trasformata in acido colalico. L'origine dell'acido colalico dalla colesterina venne teoricamente derivata dagli studi di Windaus e Wieland cui risultò la strettissima parentela chimica delle due sostanze; le critiche recentemente opposte da Enderle Thannauser e Jenke (7) a questa teoria non risultarono sufficientemente dimostrate non solo, ma parte dei risultati portati innanzi dai due AA. starebbe per una ulteriore conferma per la teoria sostenuta dal Windaus sulla genesi dell'acido colalico dalla colesterina.

In brevissima sintesi, queste sono le relazioni biochimiche che normalmente si avrebbero, fra funzione epatica e ricambio della colesterina e dei suoi composti. Il comportamento della colesterina nel sangue viene perciò ad assumere un valore come punto di partenza per l'analisi della funzione epatica. Senonchè le concentrazioni, a digiuno, della colesterina come quella delle altre frazioni lipidiche già nel sangue degli stessi individui sani, sono tutt'altro che fisse: esse presentano oscillazioni non tanto piccole potendosi avere per la colesterina p. es. valori massimi di mmgr. 310 e minimi di mmgr. 190 (Bloor), con una media di mmgr. 220 per 100 cc. di siero. Indipendentemente dalla situazione funzionale epatica, si possono avere ipercolesterinemie nelle malattie infettive, nel diabete, nella gravidanza. Ipocolesterinemie di notevole grado si possono osservare, oltrechè nelle anemie e nelle cachessie, nelle gravi epatopatie con insufficienza epatica, fenomeno che il Bufano (1) spiega con una carenza colesterinica in cui si trovano i malati per difficoltata assunzione ed assimilazione degli alimenti. Ne risulta che non ha alcun valore per lo studio della funzionalità epatica il basarsi sui valori colesterinemici semplicemente determinati a digiuno.

Perciò numerosi AA. ricorsero con maggiore successo alle prove da carico: tali i tentativi di diagnostica epatica funzionale di Burger e Habs (2) colla somministrazione di colesterina sciolta in olio e successivo dosaggio della lipemia, quello di Bufano e Capra (3) che somministrarono la colesterina disciolta in latte e perciò molto più facilmente e completamente assorbibile. Questi ultimi autori dosarono nel sangue non solo la lipemia in blocco o la colesterina

nelle sue due frazioni libera ed esterificata, ma anche i grassi neutri, i saponi, i fosfatidi, insistendo sulla necessità di dosare tutti i componenti del quadro lipidico del sangue.

A parte la gravosità delle ricerche che con questi metodi devono durare fino a 4 ore dopo l'ingestione del pasto, e richiedono una serie faticosa di analisi, se si vuol procedere secondo i dettami di Bufano e Capra, i metodi presentano una grave deficienza insita nella loro dipendenza dalla funzione gastrica ed intestinale, cui sono devoluti l'assorbimento del pasto somministrato, e che specie nei malati di fegato, presentano quasi sempre insufficienze più o meno grandi.

Stando a questo punto la questione della diagnostica epatica attraverso l'esame del metabolismo lipidico, noi, interessandoci agli studi di B. S. Cornell (5) sulle variazioni della colesterinemia nei cani, sia dopo l'ingestione di cibo che dopo iniezione di istamina, pensammo di applicare alla diagnostica funzionale umana, l'esperienza illustrata dal Cornell.

Quest'autore partendo dall'osservazione di una caduta della colesterina totale nel sangue dopo i pasti e di un eguale fenomeno che si produceva dopo l'iniezione sottocutanea di piccole dosi di istamina, ricercò la colesterina nella secrezione gastrica e nella parete stessa dello stomaco.

Non avendo trovato comparsa di colesterina nel succo gastrico e dato che la stessa parete dello stomaco al pari del sangue si impoveriva di colesterina, opinò che fosse il fegato che sottraeva il lipoide, sebbene non gli fosse dato di osservare con sicurezza un aumento della colesterina nè nel tessuto epatico nè nella bile. A sostegno della sua ipotesi lo stesso autore poteva però dimostrare che non si aveva più ipocolesterinemia se alla iniezione di istamina si faceva precedere la legatura del peduncolo vascolare epatico. Le cadute percentuali della colesterinemia totale erano dal 10 al 30 % con dosi di 0,25 mmgr. di istamina per Kg.

Partendo da questi dati noi ci proponemmo di studiare nell'uomo se l'iniezione sottocutanea di piccole dosi di istamina (1 mmgr.) provocava variazioni del tenore in colesterina del siero di sangue e se tali eventuali variazioni assumevano un tipo differente nelle epatopatie.

Furono presi in considerazione tre gruppi di pazienti: *A*) individui con funzione epatica presuntivamente normale, sani o convalescenti da malattie in cui il fegato non partecipasse direttamente; *B*) ammalati con ittero completo da svariate cause; *C*) ammalati di probabile o conclamata insufficienza epatica per cirrosi o carcinomatosi epatica.

La tecnica degli esperimenti fu la seguente: al soggetto in esame a digiuno, venne preso dalla v. del gomito un primo campione di sangue, dopo di che si iniettava immediatamente sottocute 1 mmgr. di istamina (Jmido Roche). Dopo 7-8 minuti, nuovo prelievo di 4-5 cc. di sangue cui seguivano nel corso di mezz'ora altri tre prelievi. Complessivamente 5 campioni di sangue, di cui uno prima dell'iniezione di istamina, gli altri quattro nei primi 30-45 minuti dopo l'iniezione stessa.

Sul siero di ciascun campione venne dosata la colesterina totale col metodo di Authenrieth.

PROTOCOLLI.

Gruppo *A*. — I risultati sono sinteticamente rappresentati nella grafica I.

Caso I. — Nazzarena C., anni 41: nevralgia del brachiale, apiretica, apparato circolatorio normale; 10' dopo l'iniezione di istamina si ha una caduta della colesterinemia del 20 % cui succede uno sbalzo al di sopra del punto di partenza del 14,6 %. Tendenza, entro 40' dall'iniezione, a tornare ai valori normali.

Caso II. — Maria L., a. 57: gastrite ipercloridrica (ulcera ?); pr. 90-140; R. Wassermann ed es. urine negative; 6' dopo l'iniezione d'istamina caduta della colesterinemia del 13 %. In 28' non si è ancora ritornati ai valori di partenza.

Caso VI. — Maria I., a. 54: nevralgia del trigemino, apiretica; pressione art. 75-125. Sangue, urine, ecc.: normali; 9' dopo l'iniezione di istamina abbassamento della colesterina del siero dell'8 %; in 16' ritorno alle condizioni di partenza.

Caso IX. — G. Elisa, a. 27: appendicite subacuta febbrile (39°). Sangue ed urine: n. di n.; press. art. 78-112. All'iniezione di 1 mmgr. d'istamina segue una progressiva e continua discesa della colesterinemia che al 30' raggiunge il 30 % e non accenna a risalire.

Caso XI. — M. Anna, a. 19: cistopielite, apiretica. Sangue: normale; press. arteriosa 80-112. Urine: leggera albuminuria. Alla iniezione di istamina succede nei primi 10' una caduta del 14 %; nei 20' successivi la colesterinemia sale della stessa percentuale al disopra della linea di partenza cui si riporta al 30' (analogia di comportamento col caso N. 1).

Caso XII. — P. Paolo, a. 35. Pregressa epatite semplice. Non ittero, non pigmenti biliari nelle urine. Condizioni generali buone. All'iniezione di istamina segue una immediata ipocolesterinemia che si prolunga fino a 15' dopo l'iniezione; ritorno ai valori normali dopo caduta dell'11 %.

Caso XIV. — G. Imola, a. 23. Convalescente di tifo, apiretica da 15 giorni. All'iniezione di istamina segue una caduta della colesterinemia progressiva fino alla fine dell'esperimento, quando la diminuzione del tasso colesterinemico raggiunge il 12,3 %: analogia col caso IX.

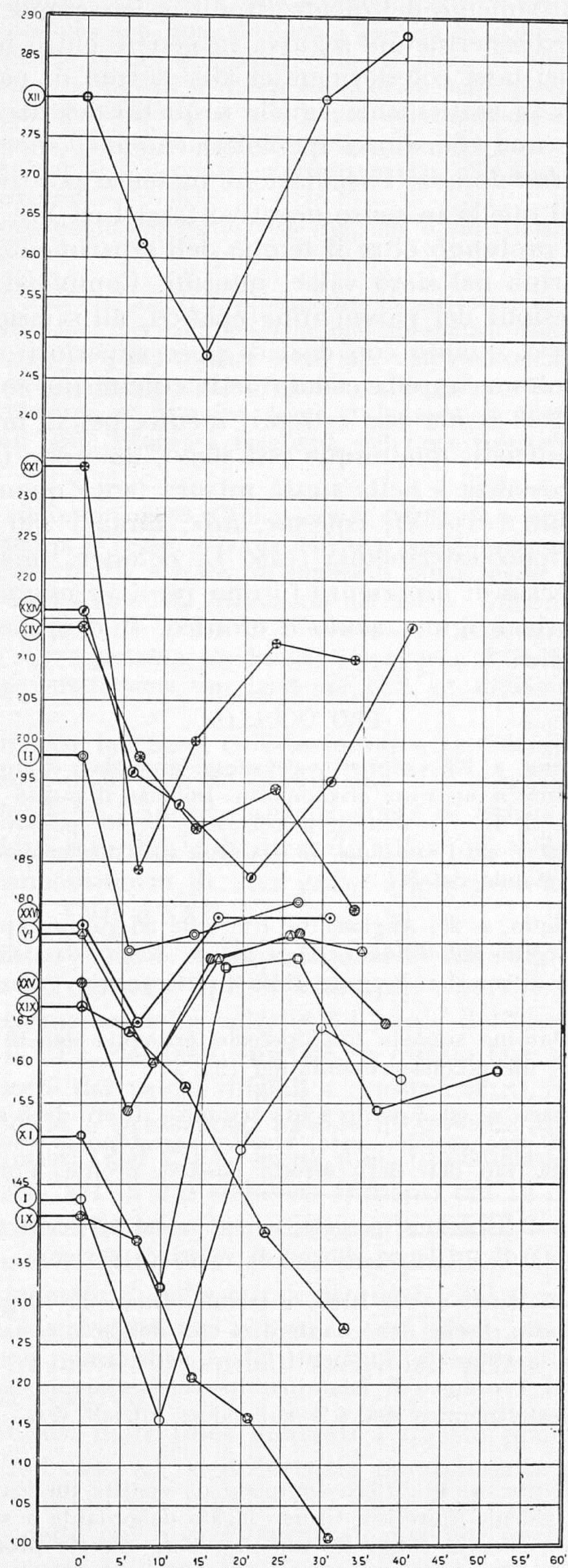
Caso XIX. — P. Maria, a. 51. Insufficienza e stenosi mitralica in scompenso. Leggera epatomegalia da stasi. La curva colesterinemica ebbe lo stesso andamento che nei casi IX e XIV.

Caso XXIV. — Di M. Augusta. Convalescente, apiretica, di eritema nodoso. Dopo iniezione di istamina progressiva ipocolesterinemia fino a 20' dopo la iniezione, quindi ritorno al punto di partenza: la caduta è del 15 %.

Caso XXV. — S. Amelia, a. 35. Diabete mellito, aglicosurico; glicemia 1,40, press. art. 70/110. Nei primi 7' dopo l'iniezione di istamina ipocolesterinemia del 10 %, quindi leggera ipercolesterinemia prima del ritorno alla norma: analogo comportamento col:

Caso XXVI. — B. Maddalena, a. 43. Diabete mellito. Glicosuria 8 ‰; glicemia 1,40; press. art. 95/180. Dopo istamina caduta della colesterinemia del 7 % al 7° minuto, quindi ritorno alla norma.

Esaminando il comportamento della colesterinemia totale dopo istamina negli individui fin qui presi in esame, i quali non presentavano alla ricerca clinica e di laboratorio alcun segno di sofferenza epatica (parziale eccezion fatta per il caso XIX avente epatomegalia cronica da stasi per scompenso cardiaco) salta agli occhi prima di tutto il fatto che pochissimi minuti dopo l'iniezione era costantemente evidenziabile una ipocolesterinemia di grado più o meno intenso, quasi sempre a carattere rapidamente transitorio. Con la stessa rapidità con cui si instauravano i soliti ed appariscenti fenomeni da ista-


XII
XXI
XXIV
XIV
II
XXII
VI
XXV
XIX
XI
I
IX
0'
5'
10'
15'
20'
25'
30'
35'
40'
45'
50'
55'
60'

GRAFICA 1.

mina, quali il rossore cutaneo, la tachicardia, ecc., si notava all'analisi chimica anche il perturbamento del quadro lipidico del sangue.

Alla fase di ipocolesterinemia seguiva in genere entro mezz'ora dall'iniezione, un ritorno dei tassi colesterinemici alla norma di partenza; talora invece il decorso non fu esattamente eguale a quello del maggior numero dei casi; si ebbe invece una transitoria ipercolesterinemia, successiva all'ipocolesterinemia, talora essendo anzi l'oscillazione in senso positivo dello stesso ordine di grandezza di quella in senso negativo (casi I ed XI). In tre casi invece la fase di caduta si prolungò oltre il tempo dell'esperimento raggiungendo il livello della colesterina nel siero valori minimi. Complessivamente, in individui sani, senza lesioni del parenchima epatico, all'iniezione di istamina a piccole dosi si osserva quanto con dosi di poco superiori, il Cornell riscontrava nei cani, e cioè una rapida caduta della colesterina totale, il cui valore può andare dal 9 al 33 % nei casi estremi, mentre per la media si aggira sul 12-15 % dei valori iniziali, qualunque essi sieno, dato che il fenomeno si avvera con la stessa costanza e nella stessa misura tanto quando in partenza si costatarono valori alti (caso XII colester. iniz. mmgr. 280 %) come allorchè si ha inizialmente ipocolesterinemia (caso IX colester. iniz. 146 mmgr. %).

Nella seconda serie di esperienze furono presi in esame ammalati portatori di ittero di varia origine, acuto e cronico. Il complesso dei risultati è compreso nella grafica 3.

PROTOCOLLO.

Caso III. — M. Elena, a. 33. Colecistite calcolosa, apiretica; ittero da ritenzione da 40 giorni. Fegato debordante a margine arrotondato. Dolente il punto cistico. Pigmenti biliari nelle urine. Reaz. di H. van den Berg nel siero diretta positiva pronta. Press. art. 65/105. Feci acoliche. 10' dopo l'iniezione di istamina ipercolesterinemia del 2,4 % cui segue ipocolesterinemia stabile del 3,4 %.

Caso V. — B. Vaniglio, a. 25. Angiocolite; ittero da 30 giorni. Apiretico, fegato debordante di 3 cm., a margine arrotondato, leggermente dolente, regolare. Pigmenti biliari presenti nelle urine. R. di van den Berg nel siero diretta positiva pronta. Press. art. 78/125. Feci scolorate.

All'iniezione di istamina succede una ipercolesterinemia del 19 % cui segue, prima del ritorno alla norma, un'ipocolesterinemia del 12,2 %.

Caso VII. — S. Cesare, a. 40. Epatite acuta semplice. Ittero da 3 settimane. Fegato debordante di 2 cm. dall'arco costale, duro, elastico, arrotondato, liscio. Pigmenti biliari presenti nelle urine. R. van den Berg diretta positiva pronta. Press. art. 65/110. Feci scolorate.

8' dopo l'iniezione di istamina ipercolesterinemia del 12 % cui segue un'ipocolesterinemia del 13,8 %, prima di un lento ritorno ai valori di partenza.

Caso XIII. — O. Caterina, a. 24. Ittero catarrale. Ittero da 12 giorni. Apiretica. Feci acoliche. Fegato ingrossato, liscio, debordante di 4 cm. dall'arco costale. Press. art. 65/110. R. van den Berg: diretta ritardata. Pigmenti biliari nelle urine: presenti.

Dopo l'iniezione di 1 mmgr. di istamina, ipercolesterinemia del 9 % cui segue abbassamento del tasso colesterinemico del 4 % sui valori iniziali verso cui la curva quindi tende a risalire.

Caso XV. — D. Dante, a. 46. Ittero completo da epatite luetica interstiziale diffusa. Ittero completo da 10 giorni. Apiretico. Grosso fegato debordante a superficie liscia, piuttosto aumentato di consistenza. Reaz. H. van den Berg diretta pronta. Pigmenti biliari nelle urine presenti. R. W. +++.

All'iniezione di istamina segue un aumento graduale (fino al 14 %) della colesterina

che da 240 mmgr. raggiunge 275 mmgr. % dopo 16': segue una caduta, non brusca come negli altri casi, ma piuttosto ritardata, fino a mmgr. 222 (7 % sul valore iniziale).

Un mese dopo, essendo il p. completamente guarito in seguito a cure specifiche antiluetiche, venne ripetuta la prova: questa volta, i valori di colesterina nel siero a digiuno erano presso a poco uguali a quelli costatati la volta precedente in pieno ittero, però alla iniezione di istamina seguì una curva colesterinemica totalmente opposta a quella precedentemente ottenuta in periodo itterico. Si ebbe immediatamente dopo l'iniezione (7') una caduta del 21 % del tasso colesterinemico, che quindi tendeva a riportarsi verso il punto di partenza.

L'opposto comportamento osservato nelle due fasi è sinteticamente rappresentato nel grafico N. 2.

Caso XVII. — N. Antonia, a. 61. Epatomegalia da metastasi neoplastica per carcinoma gastrico. Ittero da ritenzione per compressione dell'ilo epatico durante da circa un mese. Grosso fegato duro irregolare, debordante di 10 cm. dall'arco costale, leggera ascite. Stercobilina nelle feci assente. Pigmenti biliari nelle urine, presenti. Reaz. H. van den Berg diretta pronta. All'iniezione di istamina segue un'immediata ipercolesterinemia del 5 % dopo di che si ha un lento ritorno a scaglioni, del tasso colesterinemico alla norma di partenza.

Caso XXII. — B. Giovanni, a. 52. Cancro-cirrosi del fegato e diabete. Da 20 giorni circa ascite e lieve stato itterico. Il fegato deborda dall'arco costale solo nel lobo S.; è durissimo, irregolare. Intensa urobilinuria e tracce di pigmenti biliari nelle urine. Reaz. di H. van den Berg nel siero, diretta ritardata. Glicosuria del 25 ‰. Glicemia 2,12 %.

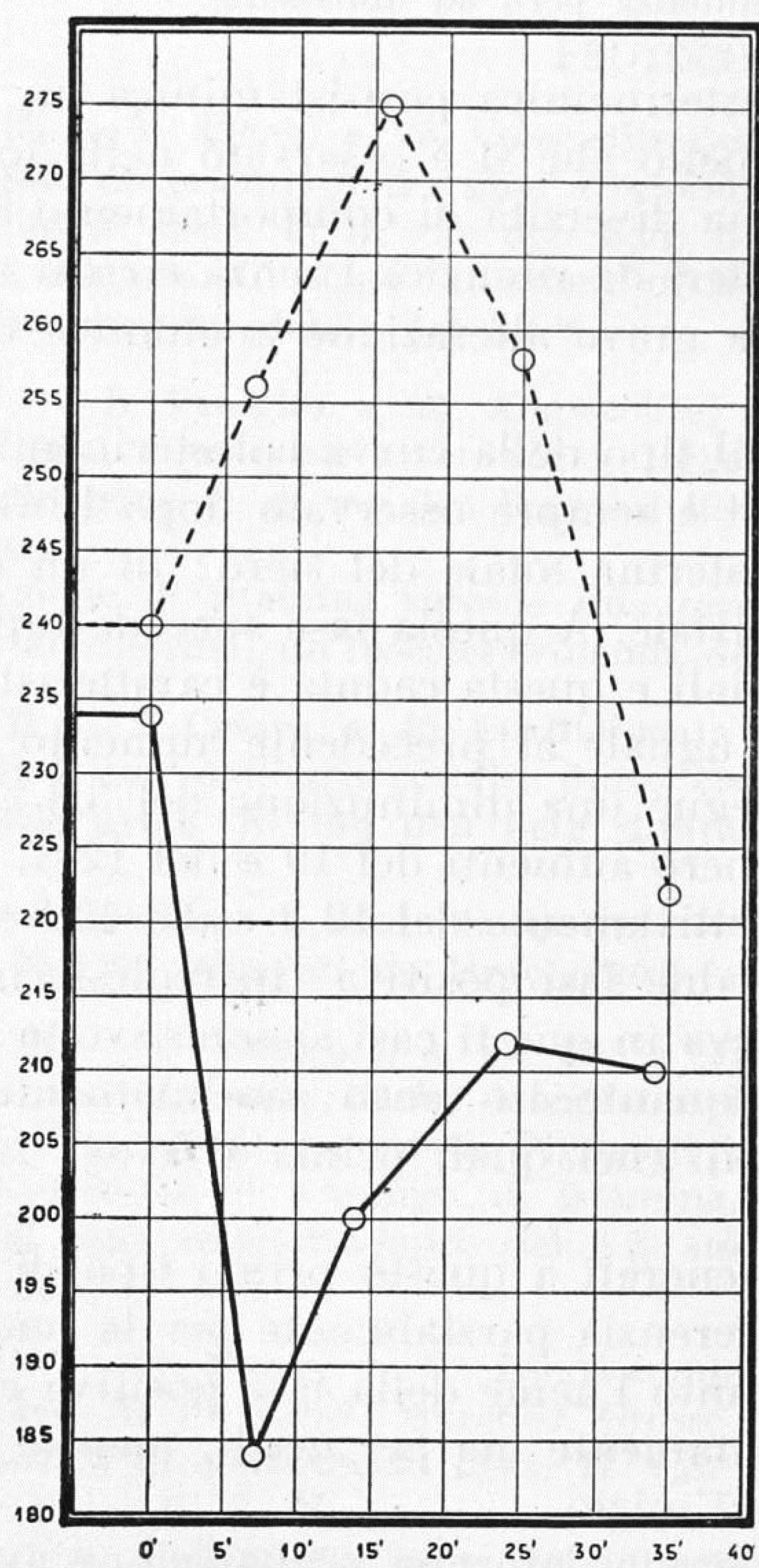
Dopo l'iniezione di istamina si ha un aumento della colesterinemia del 15 %. Non si ha nel tempo solito dell'esperienza un immediato ritorno ai valori di partenza, perdurando invece un'ipercolesterinemia con tendenza però ad abbassarsi.

In tutti questi casi la curva colesterinemica post-istaminica ha un andamento assolutamente differente da quello che si è osservato nella totalità degli individui normali; vi è inoltre una diversità di comportamento a seconda che si tratti di epatiti semplici e di itteri da ritenzione senza cirrosi o di itteri intercorrenti in concomitanza di una grave alterazione anatomica del fegato come era nei casi N. XVII e XXII.

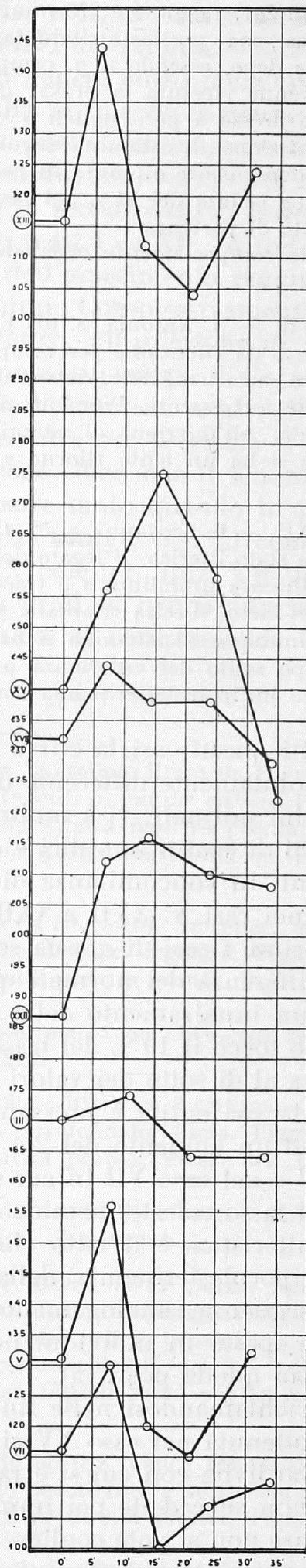
Nei primi 4 casi di questa serie il tipo della curva colesterinemica è univoco; a differenza dei normali qui si è sempre osservato dopo l'iniezione di istamina un innalzamento della colesterina totale del siero: in un caso quest'aumento toccò il 19 % del tasso iniziale. A questa fase succede rapidamente una caduta al di sotto dei valori iniziali e questa caduta è caratteristica per il fatto che la sua entità è pressapoco uguale al precedente aumento. Così nel Caso III ad un aumento del 2,4 % segue una diminuzione del 3,4 %, mentre nel caso V e nel caso VII in cui s'ebbero aumenti del 19 e del 12 % si ebbero cadute del tasso colesterinemico rispettivamente del 12,2 e del 13,8 %. Altrettanto caratteristico è il fatto che le due fasi positiva (ipercolesterinemia), e negativa (ipocolesterinemia) della curva in questi casi si sono svolte in immediata susseguenza, analogamente a quanto in senso assolutamente opposto succedette spesso in individui normali (nei quali prima si aveva la fase negativa e poi quella positiva).

Pur richiamandosi nelle linee generali a questo primo tipo di reazione, la curva ottenuta nel caso XV si differenzia parzialmente per la maggior durata e la tardività con cui si è raggiunto l'acme della fase positiva cui la fase negativa non succedette poi immediatamente ma per gradi, mentre di questa seconda fase non si potè cogliere che l'inizio.

Il caso però non è meno interessante dato che a guarigione avvenuta si potè ripetere l'esperimento e costatare questa volta un andamento della cole-



GRAFICA 2.



GRAFICA 3.

sterinemia totalmente opposto a quello che s'aveva avuto nell'ittero: da rimarcarsi qui inoltre che anche la curva ottenuta in guarigione si differenzia dal tipo classico dell'individuo normale, per gli stessi identici caratteri con cui in ittero si differenziava la reazione da quella comunemente ottenuta nelle epatiti semplici.

Questi fatti trovano riscontro nel reperto clinico di uno stato di iniziale cirrosi del fegato, che si presentava leggermente aumentato di volume e di consistenza, con margine piuttosto sottile e tagliente.

La figura 2 in cui le due esperienze sono insieme riassunte graficamente dà una chiara idea dell'opposto comportamento verificatosi, che valle bene a documentare come la reazione a tipo ipercolesterinemico immediato è in stretta dipendenza del fattore ittero, non volendoci per ora permettere più considerazioni etiopatogenetiche di quanto i nostri dati non ci consentano.

È interessante però notare come sia in fase itterica che in fase normale, i valori di partenza della colesterina del siero, nello stesso individuo, fossero tanto vicini che su loro soli nessuna deduzione biochimica particolare, e tanto meno a scopo diagnostico, sarebbe stata possibile, mentre invece un quadro completamente opposto ci si presentava alla ricerca della curva colesterinemica post-istaminica.

Venendo ora all'esame dei casi XVII e XXII trattandosi qui pure di ammalati con ittero, si osserva invece un comportamento assolutamente differente da quello che risultò negli itterici già commentati. L'uno e l'altro erano itteri in campo di carcinomatosi epatica grave, con invasione neoplastica presumibilmente subtotale dell'organo: nel caso XVII si ebbe una curva in solo senso positivo in cui al maximum d'ipercolesterinemia seguiva, prima del ritorno ai valori di partenza, un largo plateau, nè successivamente si osservava una fase negativa; nel caso XXII lo stabilirsi di un plateau su valori vicini a quello raggiunto dall'aumento della colesterina post-istaminico non era seguito da un ritorno al tasso iniziale. In ambo i casi dunque ad una analogia di reperto clinico corrispondeva una similare analogia di comportamento della curva colesterinemica post-istaminica, differenziandosi così attraverso il fenomeno biochimico due categorie d'ittero a fondamento patogenetico assolutamente differente.

Prendiamo in considerazione ora la terza serie di esperimenti, quelli cioè condotti in ammalati con insufficienza epatica per distruzione del parenchima epatico in seguito a cirrosi od altri processi patologici. (Vedi grafica 4).

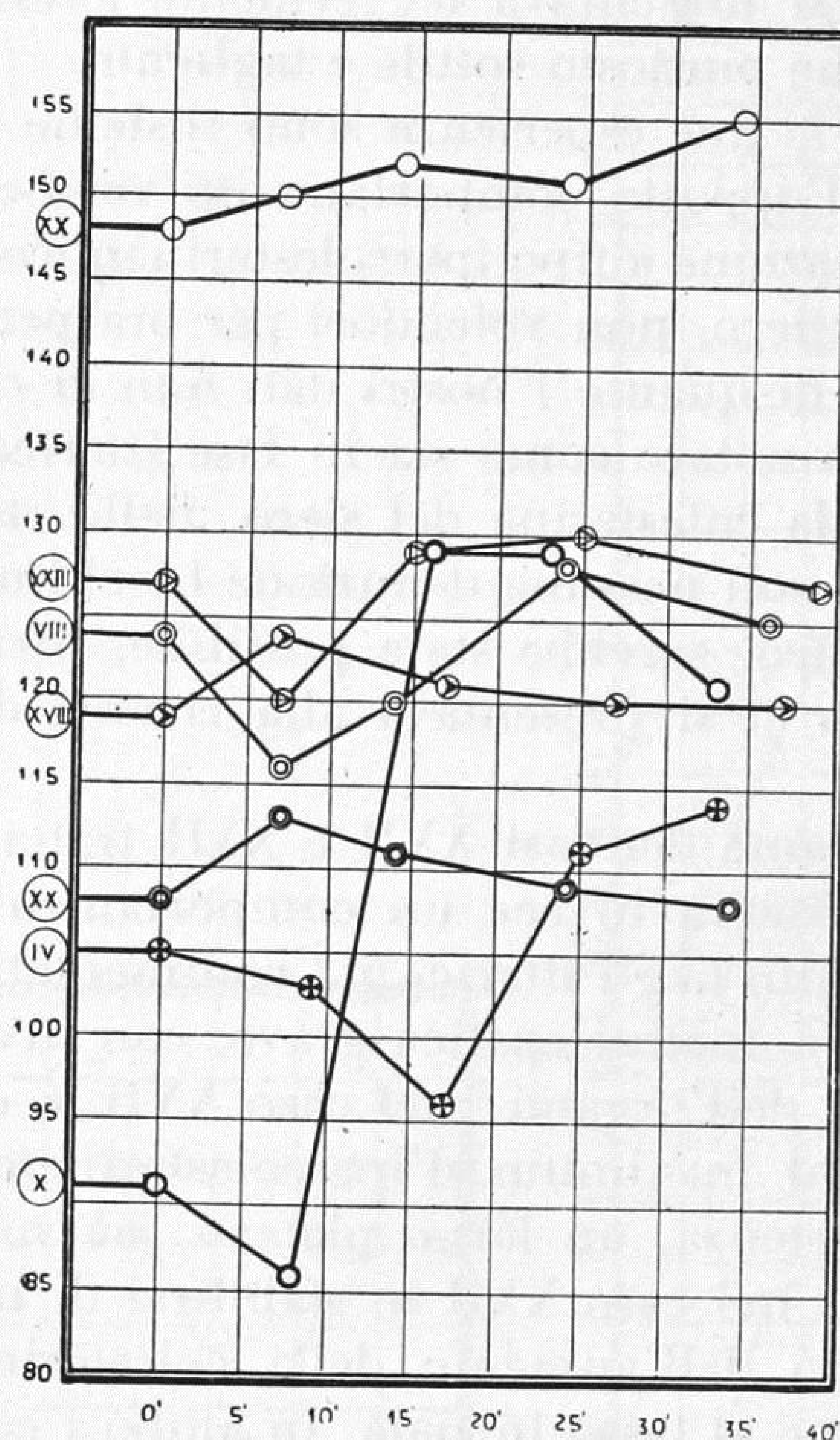
Caso IV. — L. Vincenza, a. 66. Cirrosi epatica con ascite datante da 4 mesi, apiretica. Non si palpa il fegato. Press. art. 90/115. Esame delle urine: intensa urobilinuria. Condizioni generali discrete. Dopo 9' dall'iniezione di istamina si ha un leggero abbassamento del tasso colesterinemico (da 105 a 103 mmgr. %) che dopo 7' cade dell'8,5 % per risalire quindi lentamente e per gradi ad una ipercolesterinemia dello stesso grado dopo 33'.

Caso VIII. — F. Natalia, a. 36. Cancro primitivo del fegato con metastasi multiple (controllo autopsico).

Tutto il quadrante addominale superiore destro e l'epigastrio erano occupati da una massa lapidea a superficie irregolare che al controllo autopsico risultò costituita dal fegato neoplasticamente infiltrato. Ascite scarso; non ittero; non febbre. Press. art. 12/105.

La colesterinemia 7' dopo l'iniezione di istamina scende da 124 a 116 mmgr. % (6,4 %) e, dopo esser passata per una fase intermedia di 120 mmgr. % al 14', è aumentata del 3,2 % al 24' e quindi torna ai valori di partenza.

Caso X. — R. Giacomo, a. 49. Cirrosi epatica con versamento ascitico da 20 giorni. Obbiettivamente: si palpava il lobo sinistro del fegato duro a superficie granulosa, margine tagliente appena affiorante all'arcata costale. Apirettico, non ittero. Reaz. H. van den Berg: negativa. Press. art. 90/155. Intensa urobilinuria. Ad una caduta del 5,5 %, dopo 8' dopo l'iniezione di istamina, segue un aumento della colesterina del siero del 41 % al 16' che persiste al 23' mentre 10 minuti dopo si nota una tendenza al ritorno ai valori di partenza.



Grafica 4.

Caso XVIII. — B. Amelia, a. 52. Cirrosi epatica; ascite ed edemi. Temperatura subfebbrile. (Al controllo autopsico il fegato apparve enormemente ridotto di volume, durissimo). Lievissimo stato di subittero. Tracce di pigmenti biliari nelle urine. Reaz. di van den Berg diretta, ritardata, leggermente positiva.

L'esperienza venne fatta una diecina di giorni prima del decesso. La p. da parecchi giorni non assumeva cibo ed aveva avuto copiose ematemesi. All'iniezione di istamina seguì un'ipercolesterinemia immediata (al 7') del 4,2 % dopo della quale la curva ebbe tendenza a riportarsi verso il tasso iniziale senza però raggiungerlo completamente.

Caso XX. — L. Orante, a. 39. Cirrosi epatica. Ascite ed edemi agli arti inferiori. Apirettica. Non ittero. Il fegato era palpabile, all'epigastrio, durissimo, a superficie leggermente irregolare, a margine sottile. Urobilinuria intensa. Reaz. di Van den Berg: negativa. La prova venne fatta due volte a 12 giorni di distanza.

La prima volta si ottenne una curva in tutto analoga a quella che si ebbe nel caso XVIII, anche qui raggiungendosi un'ipercolesterinemia post-istaminica di minimo grado (4,6 %) subito dopo l'iniezione. La seconda volta invece si raggiunse una curva irregolarmente ascendente fino ad un massimo del 4,7 % dopo 34'.

Caso XXIII. — Di L. Armado, a. 30. Pregresso ittero da epatite semplice guarita in soggetto con fegato in via di cirrosi (volgare o luetica?). Ascite in via di regressione. Scarsa urobilinuria; assenza di pigmenti biliari nelle urine e Reaz. di van den Berg sul siero: negativa. R. di Wassermann: positiva. Condizioni generali buone.

La curva colesterinemica post-istaminica è caratterizzata da una caduta del 5,5 % a sette minuti dall'iniezione, seguita prima del ritorno al tasso di partenza, da una leg-

gera ipercolesterinemia del 2,3 % che si instaura per gradi. Vi sono dei punti di contatto nella configurazione generale delle due curve, fra questa e quella ottenuta nel caso IV.

A questi casi andrebbero aggiunti anche i casi n. XVII e XXII, compresi, per la presenza di ittero, nella 2ª serie di esperienze.

Alla disamina del complesso di questo gruppo di esperienze, si rilevano parecchi fatti: prima di tutto un carattere generale a tutti i casi consistente in una scarsa intensità di reazione allo stimolo istaminico. Le curve in generale paiono infatti a vertici bassi e ritardati, sia nel senso positivo di un aumento che in quello negativo di una riduzione dei tassi colesterinemici. Mentre nei normali la ipocolesterinemia immediata post-istaminica è in media del 14 %, nei cirrotici in cui si ebbe immediata ipocolesterinemia, questa fu in media del 6,5 %. D'altra parte, mentre in alcuni casi si otteneva una curva qualitativamente se non quantitativamente del tipo che si riscontrava nei normali, in altri invece la curva assomigliava a quelle ottenute negli itterici; anche qui però differenziandosi nettamente per vari caratteri (casi XVII, XVIII, XX, XXII); sia in presenza che in assenza di ittero, in questi casi si osservò una ipercolesterinemia di modico grado dopo di cui: 1) mancava la fase di ipocolesterinemia; 2) il ritorno ai valori di partenza o mancava del tutto o era molto ritardato.

Riepilogando, nei cirrotici si ebbero due tipi di reazioni: *a*) una curva del tipo normale però a vertici abbassati e ritardati, riscontrata in ammalati non gravi ed iniziali; *b*) in casi clinicamente più gravi, una serie di curve ricordanti in qualcosa quelle osservate negli itteri da altre cause, però a vertice ipercolesterinemico basso, con mancanza di fase ipocolesterinemica e ritardo o mancanza di ritorno ai valori iniziali.

Il comportamento del tutto singolare del caso X crediamo si debba riferire al fatto che l'ammalato non aveva osservato lo stretto digiuno, ma al momento della prova si trovava in periodo digestivo per aver assunto del latte mezz'ora prima.

***

Riassumendo l'insieme delle ricerche fin qui esposte, possiamo dire che con il dosaggio della colesterina totale dopo iniezione di istamina, si sono determinate delle curve colesterinemiche non solo differenti nei sani e negli epatopazienti, ma con caratteristiche speciali per ciascun gruppo di epatopazienti.

L'esperimento ha largamente confortato la proposta teorica che ci eravamo fatta e che come dicemmo traeva la sua origine dalle esperienze del Cornell: riscontrammo infatti anche nell'uomo sano, a digiuno, la caduta della colesterinemia e per dosi di istamina molto inferiori a quelle dal Cornell usate nei cani per i suoi esperimenti. Vero è che l'uomo reagisce in maniera straordinariamente intensa all'istamina verso cui nella scala zoologica presenta certamente l'organismo più sensibile. Un solo milligrammo di questo farmaco dà infatti in un individuo di 60-70 Kgr. gli stessi effetti che nel cane si ottengono con dosi dieci volte più forti e ciò riferito non solo ai fatti biochimici da noi nel corso delle nostre ricerche messi in evidenza, ma anche a molti altri fenomeni di cui non tenemmo particolare conto, come p. es. succede per la secrezione gastrica, la caduta della pressione arteriosa, la dilatazione capillare periferica, ecc., ecc.

Estremamente interessante, in sè e per sè stesso, senza contare le applicazioni pratiche che noi stessi in questo lavoro ne abbiamo fatto, appare questo fenomeno della caduta della colesterina, dopo iniezione di istamina; fenomeno finora poco conosciuto ed il cui studio apre un vasto orizzonte sia di speculazione teoretica che di applicazione clinica.

Non sappiamo per ora come esso debba venir inquadrato nel biochimismo istaminico finora studiato, e che corrisponde ad un insieme di turbe funzionali che hanno luogo in diversi sistemi organici. Annoveriamo fra questi le variazioni dell'equilibrio acido base e quelle della crasi proteica del sangue, studiate da uno di noi [Stefanutti (9) e Derer e Stefanutti (6)], il comportamento dell'acido lattico (Chamber e Thompson) (4), degli ioni Ca-Na-K (Kuschinski) (8), nonchè l'iperglicemia post-istaminica, fenomeno quest'ultimo che per la diretta compartecipazione del fegato ha molti punti di contatto col movimento colesterinemico da noi studiato.

L'iniezione di istamina richiama infatti una iperglicemia tanto più intensa quanto maggiore è la dose di farmaco iniettata e che non è dovuta ad una azione adrenalinica riflessa (l'istamina provoca una immissione tumultuaria in circolo di adrenalina), sibbene ad una diretta compartecipazione del fegato che abbassa il suo contenuto in glicogeno.

Noi pure nel corso delle nostre esperienze dosammo in alcuni casi le variazioni della glicemia ed il reperto risultò interessante in quanto che, mentre in individui sani si riscontrarono iperglicemie del 20-30 %, in cirrotici epatici l'aumento non oltrepassò 3-5 %: l'argomento è certamente degno di ulteriori indagini e non è improbabile che ne possa venire un indice utile per la diagnostica delle epatopatie.

Nei riguardi della colesterina, fondamentalmente succede alcunchè di molto analogo a quello che avviene per il glicogeno epatico in seguito all'azione dell'istamina, solo che qui da un lato è lo stomaco (e forse anche altri organi con esso) che perde le sue riserve lipidiche, mentre dall'altro vi è una captazione esagerata di colesterina da parte del fegato. Fenomeno biologico dunque non semplice ma composto di almeno due fasi, l'una di mobilizzazione e l'altra di utilizzazione della colesterina. La somma delle due fasi del fenomeno è rappresentata dalla parte negativa delle curve da noi ottenute, mentre le ipercolesterinemie, di comparsa primaria negli itteri ed in alcune cirrosi e di comparsa secondaria e non costante nei normali, rappresentano la sola fase di mobilizzazione della colesterina cui non corrisponde un'adeguato aumento della funzione lipopessica del fegato.

È logico che l'andamento generale della curva dipende da due fattori, parzialmente indipendenti l'uno dall'altro, e cioè dalla entità delle riserve di colesterina e dalla risposta funzionale del fegato di fronte allo stimolo istaminico ed al sovraccarico ematico di colesterina: si comprende come su queste basi i commenti alle curve colesterinemiche dei nostri esperimenti, specie in base ai valori di partenza, allo stato clinico dei pazienti, ecc., ecc., potrebbero essere quanto numerosi si vuole, noi però preferiamo per ora presentare il problema e le possibilità di risolverlo senza addentrarci eccessivamente in una discussione che, per quanto brillante, non offre per il momento eccessivo interesse.

Di sommo interesse ci pare invece il proseguire nel campo delle ricerche iniziate, estendendo, ciò che si sta già facendo, l'analisi delle curve lipidiche post-istaminiche a tutti i singoli componenti del quadro lipidico del sangue,

dalla colesterina libera a quella estereficata, ai grassi neutri, ai fosfatidi, ecc.

Con ciò abbiamo la logica presunzione di ottenere dei risultati ancora più probativi per quel che riguarda le possibilità diagnostiche offerte dal metodo.

Questo, secondo il nostro modo di vedere, presenta intrinsecamente due vantaggi e cioè il primo consistente nel fatto che per il fenomeno di mobilizzazione della colesterina dai tessuti di deposito, ci troviamo di fronte ad una prova da carico, diciamo così « endogena », ed il secondo che l'istamina esercita uno stimolo diretto sul fegato, indipendente da quello che può essere la stimolazione alla funzione lipopessica derivante dall'aumento del carico lipidico del sangue. Che così sia, dobbiamo ammetterlo principalmente per analogia con quanto abbiamo visto avvenga nel biochimismo epatico nei riguardi della mobilizzazione del glicogeno (azione istaminica diretta sulla cellula epatica), ed inoltre da alcune considerazioni sull'andamento di alcune delle nostre curve colesterinemiche.

Abbiamo visto infatti subentrare ipocolesterinemia post-istaminica anche là dove per la presenza di bassi tassi di colesterina nel sangue, una mobilizzazione della colesterina di deposito avrebbe potuto riportare la colesterinemia a valori normali; abbiamo costatato negli itterici una ipocolesterinemia secondaria alla fase di ipercolesterinemia, come se la cellula epatica malata avesse risposto in ritardo allo stimolo istaminico; abbiamo visto inoltre la mancanza assoluta di fase ipocolesterinemica nei cirrotici gravi come se allo stimolo istaminico fosse assolutamente mancato il terreno organico su cui esplicarsi; ciò che effettivamente era per le profonde alterazioni anatomiche del parenchima epatico.

Per quel che riguarda infine il ricambio intermedio della colesterina, dalle nostre esperienze emerge chiara la dimostrazione della funzione che ha il fegato nel sottrarre dal sangue circolante gli eccessi del lipoide: quale sia la sorte che esso segue dopo captazione da parte della cellula epatica non possiamo purtroppo nemmeno prospettarlo, dato che ci manca ogni ricerca collaterale in proposito. È molto probabile però che la colesterina, scomparsa dal circolo ed assorbita dal fegato, venga trasformata in acido colalico ed eliminata con la bile.

Per quanto le nostre esperienze siano state finora condotte con il solo dosaggio della colesterina totale, ci pare tuttavia che i risultati ottenuti siano già tali da fornire una buona base per lo studio successivo del metodo e diano ampia garanzia che la sua applicazione clinica potrà essere quanto mai fertile di risultati pratici.

Esso ci sembra inoltre vantaggioso per la rapidità dell'esperimento (35-45 minuti). l'assoluta sopportabilità da parte dei malati, e la semplicità analitica, non richiedendo che pochi dosaggi contemporanei della colesterina totale.

Conclusioni.

Le curve colesterinemiche, ottenute dosando la colesterina totale prima e dopo iniezione sottocutanea di 1 mmgr. di istamina, ebbero decorsi caratteristici per ciascun gruppo di pazienti osservati, e cioè: nei sani, all'iniezione di istamina seguì un'ipocolesterinemia del 15 % circa di media, con ritorno ai valori di partenza entro 30-40 minuti dall'iniezione. Spesso il ritorno al punto di partenza era però preceduto da una fase di ipercolesterinemia dello stesso ordine di grandezza della fase ipocolesterinemica.

Negli itteri da epatite semplice o da ritenzione per calcolosi od altro ostacolo meccanico al deflusso biliare, con parenchima epatico però fondamentalmente integro, si osservarono delle curve ad andamento assolutamente opposto a quello che si aveva nei sani, e cioè: subito dopo l'iniezione di istamina, una ipercolesterinemia cui seguiva immediatamente una ipocolesterinemia della stessa grandezza e quindi, entro 30-40 minuti dall'iniezione d'istamina, ritorno ai valori di partenza.

Negli itteri insorti invece sovra parenchimi epatici profondamente danneggiati per cirrosi o per carcinomatosi epatica, si ebbe sì una ipercolesterinemia cui però non seguì affatto (o seguì con molto ritardo) un ritorno ai valori di partenza, mancò però del tutto la fase di ipocolesterinemia.

Nelle cirrosi epatiche senza ittero si osservarono scarsi spostamenti dei tassi colesterinemici dal punto di partenza e si ottennero due tipi di reazione: 1) una curva del tipo nomale però a vertici abbassati e ritardati (casi iniziali e non gravi); 2) curve in alcunche simili a quelle osservate negli itteri comuni e nelle cancro-cirrosi con ittero, e cioè con vertici ipercolesterinemici bassi, con assenza di fase ipocolesterinemica e ritardo o mancanza di ritorno ai valori iniziali (casi clinicamente gravi e subterminali).

In conclusione lo studio della curva colesterinemica totale dopo iniezione di istamina nell'uomo, mentre riflette e conferma le proposizioni teoriche che ci indussero alla istituzione delle nostre esperienze, ci permette di affermarne la pratica utilità per la diagnosi delle epatopatie ed in particolare per il saggio della funzione lipopessica del fegato.

RIASSUNTO.

Gli AA. partendo dalle esperienze di Cornell, che aveva descritto nei cani un'ipocolesterinemia post-istaminica che non si verificava più dopo esclusione del fegato, studiarono il comportamento della colesterinemia nell'uomo dopo iniezione di 1 mmgr. di istamina.

Ottennero una serie di curve le quali sono fondamentalmente differenti a seconda che l'esperimento fu fatto su individui sani oppure itterici o portatori di gravi lesioni epatiche per cirrosi o carcinomatosi del fegato.

In base ai risultati ottenuti, raccomandano l'impiego del metodo da loro adoperato, per la diagnostica funzionale del fegato.

BIBLIOGRAFIA.

1) Bufano. *La regolazione vegetative del fegato e del pancreas.* Ed. Fisiologia e Med., pag. 268, Roma, 1932.
2) Burger u. Habs. Klin. Woch., 1928.
3) Capra. Arch. di Pat. e Clin. med., 1928.
4) Chambers e Thomson. J. inf. Dis., v. 37, pag. 229, 1925.
5) Cornell B. S. J. of Labor. a. Clin. Med., XIV, pag. 209, 1928.
6) Derer e Stefanutti. Bioch. Zeitsch. Bd. 223, pag. 408, 1930.
7) Enderle Thannauser u. Yenke. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., v. 130, pag. 292, 1928; v. 135, pag. 131, 1928.
8) Kuschinski. Z. exp. Med., v. 64, pag. 569, 1929.
9) Stefanutti. Fisiologia e Medicina, a. V, fasc. 2.
10 Windaus e Panzer. Da Rondoni, Biochimica, pag. 103, U.T.E.T., 1928.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI

Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro.

Nota III. Azione di estratti di muscolo e di fegato.

Prof. M. TORRIOLI
assistente volontario

M. GALEAZZI
allievo interno

Nelle precedenti note l'ordine delle esperienze è stato suggerito più dalla opportunità della osservazione di casi clinici che da un prestabilito ordine di lavoro. Volendo ora affrontare il problema sistematicamente per controllare i risultati precedentemente ottenuti e per inquadrarli da un punto di vista rigorosamente scientifico, due questioni andavano immediatamente chiarite e precisamente occorreva da una parte controllare la percentuale di elementi alterati osservabili anche in culture eseguite con la tecnica precedentemente descritta, ma senza l'aggiunta di alcun siero nè di alcun estratto, dall'altra occorreva saggiare l'azione di organi differenti dalla milza fatti agire sulla cultura sotto forma di estratti eseguiti con la tecnica rigorosamente uguale a quella precedentemente descritta e sempre per un periodo di tempo di 24 ore. Gli organi prescelti furono il muscolo ed il fegato. Più tardi vedremo il criterio che ci guidò in questa scelta.

Vennero usati tanto organi di cavia quanto di coniglio, al fine di controllare l'importanza della differenza di specie sull'azione degli estratti stessi.

Riteniamo superflua qualunque nota di tecnica essendo stata quest'ultima, per ragioni ovvie, rigorosamente identica a quella già precedentemente descritta, sia per quanto riguarda l'allestimento e la colorazione delle culture, sia per quel che riguarda l'allestimento e la concentrazione degli estratti. Ricorderemo soltanto che questi ultimi rispondevano ad una concentrazione di 1 a 5; concentrazione che a sua volta veniva ridotta a metà perchè l'estratto veniva mescolato a parti eguali con il mezzo di cultura. Ricorderemo ancora che il tempo di cultura era di 24 ore, tempo ottimo a rilevare le eventuali alterazioni biologiche quando ancora non si sono delineate le alterazioni regressive o degenerative proprie degli elementi tenuti in cultura senza trapianti.

Allo scopo di schematizzare e di rendere più facilmente espressibili numericamente le alterazioni osservate negli elementi in studio, abbiamo raggruppate le alterazioni descritte ed illustrate nella nota II in tre gruppi che, seppure limitati da confini puramente convenzionali, permettono una maggiore semplicità ed esattezza di espressione.

In un primo gruppo A) vennero raggruppati tutti i megacariociti che o si presentavano perfettamente normali, o che pur presentando qualche lieve

atipia nucleare e protoplasmatica, potevano venire considerati complessivamente come normali.

In un gruppo *B)* vennero riuniti gli elementi che, pure attraverso gravi lesioni nucleari, mantenevano tracce riconoscibili di nucleo e un protoplasma con segni ancora evidenti della tipica struttura megacariocitica (fig. 1-2 della nota II).

Nel gruppo *C)*, infine, vennero catalogati gli elementi ormai completamente privi di nucleo e con la massa protoplasmatica priva delle caratteristiche granulazioni e ridotta ad un ammasso informe di sostanza eosinofila (fig. 3-4 della nota II).

Ciò posto passiamo senz'altro all'esposizione dei protocolli dell'esperienza .

CONTROLLI.

In ogni esperienza quattro culture senza aggiunta di estratto vennero tenute come controlli, venendo così ad eliminare la possibilità di errore dovuta ad eventuali imperfezioni di tecnica, ad eventuali alterazioni già esistenti nel midollo messo in cultura, etc. I risultati complessivi dei conteggi dei controlli furono i seguenti:

A	B	C
89,2 %	10 %	0,8 %

Possiamo quindi dire in via approssimativa che una lesione di circa il 10 % dei megacariociti è inerente alle condizioni di vita in cultura e che solo una parte esigua degli elementi alterati raggiunge i gradi estremi di lesione.

PROTOCOLLI DEGLI ESPERIMENTI.

ESPERIENZA I. — Midollo cavia + estratto di muscolo di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
26	7	5
(68 ½ %)	(18 %)	(13 ½ %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 31 ½ %.

ESPERIENZA II. — Midollo cavia + estratto di muscolo di cavia.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
45	6	1
(86 ½ %)	(11 ½ %)	(2 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 13 ½ %.

ESPERIENZA III. — Midollo cavia + estratto di muscolo di cavia.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
31	11	2
(70 %)	(25 %)	(5 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 30 %.

ESPERIENZA IV. — Midollo cavia + estratto di muscolo di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
26	6	2
(76 %)	(18 %)	(6 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 24 %.

ESPERIENZA V. — Midollo cavia + estratto di muscolo di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
34	12	1
(72 ½ %)	(25 ½ %)	(2 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 27 ½ %.

ESPERIENZA VI. — Midollo cavia + estratto di muscolo di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
36	8	2
(78 ½ %)	(17 ½ %)	(4 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 21 ½ %.

ESPERIENZA VII. — Midollo di cavia + estratto di fegato di cavia.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
25	10	8
(57 ½ %)	(24 ½ %)	(18 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 42 ½ %.

ESPERIENZA VIII. — Midollo di cavia + estratto di fegato di cavia.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
49	17	18
(58 ½ %)	(20 ½ %)	(21 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 41 ½ %.

ESPERIENZA IX. — Midollo di cavia + estratto di fegato di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
37	21	11
(53 %)	(31 %)	(16 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 47 %.

ESPERIENZA X. — Midollo di cavia + estratto di fegato di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
25	13	3
(61 %)	(31 %)	(8 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 39 %.

ESPERIENZA XI. — Midollo di cavia + estratto di fegato di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
24	13	6
(56 %)	(31 %)	(13 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 44 %.

ESPERIENZA XII. — Midollo di cavia + estratto di fegato di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
15	10	5
(51 %)	(33 %)	(16 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 49 %.

ESPERIENZA XIII. — Midollo di cavia + estratto di fegato di coniglio.
Cultura di 24 ore:

A	B	C
24	14	3
(58 %)	(34 %)	(8 %)

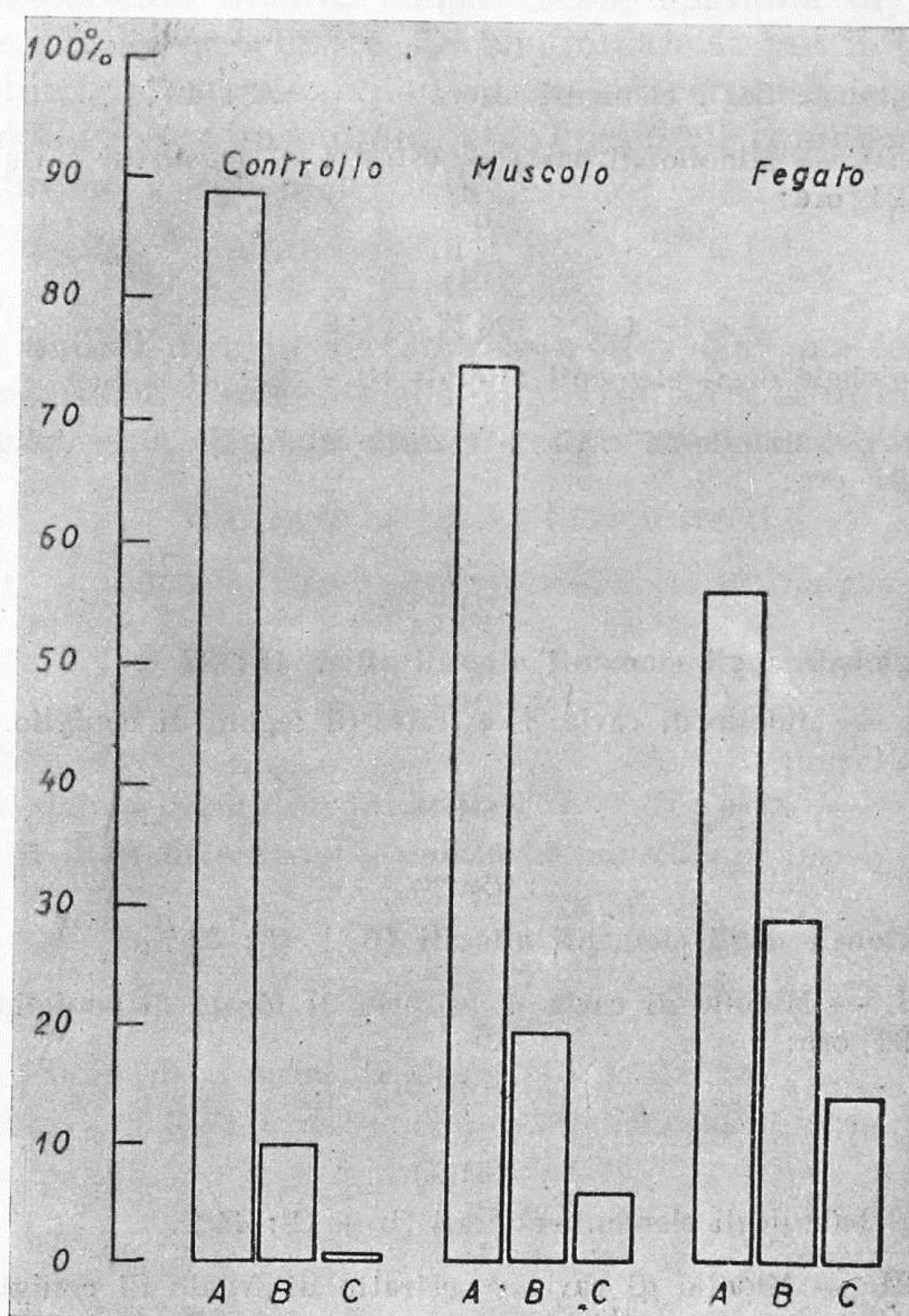
Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 42 %.

Complessivamente quindi i risultati possono essere così riassunti:

	A	B	C	Elementi alterati (B + C)
Controlli	89,2 %	10 %	0,8 %	10,8 %
Muscolo	75 %	19 %	6 %	25 %
Fegato	56 ½ %	29 %	14 ½ %	43 ½ %

Abbiamo detto che la scelta del muscolo e del fegato come organi da sperimentare era stata fatta per uno scopo ben determinato.

È noto come spesso gli ammalati di morbo di Werlhoff che hanno visto



con la splenectomia risalire il loro tasso piastrinico alla norma od anche al di sopra della norma, possono a distanza di mesi o di anni divenire nuovamente piastrinopenici, anche se spesso la piastrinopenia non è accompagnata da fatti emorragici.

Un tale fatto è stato molto variamente interpretato e non mancano le

spiegazioni più discordi. Però l'interpretazione più logica, a nostro modo di vedere, è che quegli stessi organi o sistemi che provvedono a supplire alle funzioni normali della milza asportata, possano acquistare anche l'impronta fisiopatologica che in questa precedentemente esisteva. È logico infatti ammettere che quelle importanti stazioni di sistema reticolo-istocitario (ad esempio linfoghiandole) che nell'organismo splenectomizzato svolgono un'azione vicaria alla milza asportata, possano giungere ad un tal punto da acquistare anche l'azione megacariotossica che abbiamo visto caratteristica delle milze normali ed in particolare modo delle milze di piastrinopenici tipo Werlhoff. Ciò posto, sorgeva naturale il sospetto che l'azione megacariotossica descritta fosse da attribuirsi alla milza solo in quanto questa rappresenta la più notevole fra le sezioni del sistema R. I. esistenti nell'organismo.

Dovendo quindi scegliere alcuni organi di controllo ci siamo proprio fermati sul fegato e sul muscolo che rispetto alla milza possono venire disposti in scala decrescente dal punto di vista della componente R. I.

Abbiamo visto quali siano stati i risultati. Tenendo presente che gli estratti di milza normale, di cui si tratta nella nota precedente, hanno dato circa il 50 % di elementi colpiti, troviamo ora in condizioni di esperimento perfettamente uguali, il fegato dare il 43 1/2 % ed il muscolo il 25 %. Percentuali anche più suggestive se si tiene conto invece che degli elementi globalmente colpiti, solo di quelli classificati come *C*) (vedi grafico).

In altri termini i risultati dell'esperimento dispongono i tre organi scalarmente in un modo corrispondente alla loro importanza come stazioni R. I.

A rendere più completa una tale gradazione ci proponiamo anche di saggiare con esperimenti in corso l'azione di estratti di linfoglandola in condizioni sperimentali identiche.

Concludendo su quanto abbiamo fino ad ora visto possiamo affermare che l'azione lesiva presente in altissimo grado nelle milze di malati di morbo di Werlhoff ed in grado notevole nelle milze normali, va attribuita anche in ordine decrescente al fegato ed al muscolo. Questo fatto è ben lungi dal provare in modo indiscutibile che una tale azione lesiva vada attribuita al sistema R. I.; però non contraddice in alcun punto un tal modo di vedere e rappresenta invece un dato molto suggestivo in appoggio di esso.

RIASSUNTO.

Viene dimostrata negli estratti di fegato la presenza di un principio megacariotossico identico a quello precedentemente dimostrato negli estratti di milza.

A pari dosi la percentuale di elementi colpiti fu minore. Estratti di muscolo usati come controlli si dimostrarono pressochè inattivi.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. ZERI.

Splenomegalie e ricambio basale e sue modificazioni in seguito a terapie diverse ed alla splenectomia.

Dott. A. GUALDI, aiuto.

Le molteplici, complesse, ed in parte ancora oscure, funzioni della milza, hanno ricevuto in questi ultimi anni un ricco contributo di osservazioni cliniche, di dati di laboratorio, di ricerche istologiche che ne hanno meglio precisate, sebbene parzialmente, le varie funzioni.

Fatta astrazione delle funzioni più importanti e fondamentali, strettamente legate alla struttura dell'organo e che comprendono la funzione emopoietica, emolitica, emoregolatrice, la milza è sede di una serie di correlazioni e scambi funzionali con varii organi e sistem,i tra le quali va considerata una probabile influenza esercitata sul ricambio, attraverso ad azioni di probabile natura neuro-ormonica.

In rapporto essenzialmente con questo lato dell'attività splenica, abbiamo voluto intraprendere lo studio del ricambio basale in alcune forme di Splenomegalie, per rilevare attraverso questa indagine, un eventuale stato di disfunzione splenica (iposplenia o displenia di Schilling), capace di far risentire le sue conseguenze oltre che sulla emopoiesi, sui vasi, e direttamente sull'organismo in genere, anche sul ricambio basale, stabilendo le modificazioni osservabili, dopo l'asportazione dell'organo. L'argomento, oltre che per la sua importanza, merita un contributo di osservazioni, per la scarsissima casistica clinica in proposito.

È necessario, come premessa del nostro studio, brevemente ricordare quei rapporti che legano la milza attraverso correlazioni funzionali molteplici con altri organi, tra i quali rivestono particolare importanza per il nostro studio, i rapporti che intercorrono tra milza e midollo delle ossa e tra milza e metabolismo.

Le influenze particolari che legano milza e midollo delle ossa, vengono secondo gli AA., considerate di natura inibitoria o stimolante. L'influenza stimolante sostenuta da Krumbhaar, Eppinger, Silvestri, Naswitis e dalla maggior parte degli AA. americani, è stata desunta essenzialmente da alcuni esiti della splenectomia e precisamente dall'anemia che segue all'asportazione dell'organo e dalla povertà in ferro dell'organismo plenectomizzato (diminuzione più accentuata dell'emoglobina che dei globuli rossi: cloro-anemia degli animali smilzati) e dagli effetti ottenuti in simili casi, con l'uso degli estratti splenici.

L'influenza inibitrice, il cui concetto è stato emesso da Hirschfeld e Klemperer, Weinert, recentemente riconfermato da G. Rosle, da Hirschfeld e Fabisch, poggia su argomenti più importanti, in rapporto sopratutto, alla cosidetta « crisi di sangue », osservabile negli splenectomizzati. Essa consiste, come è noto, nella immediata comparsa in circolo di normoblasti, nelle varie fasi evolutive, di corpi Jolly, di emazie con sostanza granulo-filamentosa, di emazie policromatofile, con basofilia, caratteri ed espressione di giovinezza, d'immaturità del globulo rosso, aumento dei granulociti neutrofili, capace di raggiungere quantitativamente stati di vere e proprie leucocitosi, con immissione in circolo di elementi immaturi (mielocti), e contemporaneo aumento di numero delle piastrine.

Il campo patologico offre, d'altra parte. suggestivi esempii dell'azione inibitrice della milza sull'emopoiesi; in tipi vari di splenopatie è dato infatti osservare quadri d'anemia splenica, a tipo ipoplastico, con eritropenia, leucopenia neutrofila, piastrinopenia ed assenza in circolo di forme giovani, espressioni di una minorata funzione midollare, alterazioni ematiche simili alle mielosi aplastiche o ipoplastiche provocabili sperimentalmente con i Raggi X, con il benzolo, con tossine batteriche, o con altri veleni midollari. In questi casi, come è dato osservare in individui in condizioni fisiologiche privati della milza in stato di perfetto equilibrio midollare, ad es. per un trauma, la splenectomia provoca i più tipici quadri di reazione emopoietica, caratterizzati da una brusca e tumultuosa immissione in circolo di elementi giovani (emazie nuclate, corpi di Jolly, emazie policromatofile, con basofilia, reticolociti, mielociti), mentre i leucociti neutrofili e le piastrine aumentano rapidamente di numero, dando luogo, a leucocitosi anche di alto grado; si assiste, in altre parole, anche in questi casi, cioè nel campo patologico, alla caratteristica « crisi di sangue » da splenectomia.

Le modificazioni del quadro ematologico sarebbero dovute ad un turbato ritmo d'immissione dei giovani elementi del midollo, che si renderebbe più facile e libero (Zellaus-schwemmung), più che ad una vera iperfunzione del tessuto mieloide in senso morfogenetico, non dimostrata e nettamente negata da Heppinger. Una azione del tutto analoga avverrebbe nel m. maculoso di Werlhof, in cui secondo la concezione di Frank, si avrebbe una inibizione primitiva della piastrinopoiesi che si eserciterebbe sui megacariociti, capace in particolari casi di sboccare nel quadro tipico dell'agranulocitosi o aleucia emorragica, per un estendersi dell'azione inibitoria sul sistema leuco ed eritropoietico. Queste constatazioni rilevabili nel campo fisiologico e patologico sono assai suggestive per far ammettere un'azione inibitrice della milza sull'emopoiesi, bruscamente eliminata con l'asportazione dell'organo, che può presentarsi anatomicamente più o meno tumefatto, riducendosi a volte il tumore di milza ad un insignificante aumento di volume, come è dato osservare nel m. emorragico, maculoso, di Werlhof. La natura di questa azione inibente, pur senza poterla decisamente individuare in un ormone splenico specifico (leucosplenina), si può pensare che si svolga con una azione a tipo neuro-ormocico, attraverso un meccanismo di correlazioni funzionali, presumibile allo stato fisiologico, documentato in stati morbosi (splenomegalia), ed estrinsecantesi con un'azione a distanza per opera d'influssi nervosi o di prodoti biochimici, ancora non determinati, e immessi dall'organo nel sangue.

Un altro elemento che depone per una azione a tipo glandolare della milza, è dato dai rapporti che intercedono tra milza e metabolismo. L'azione della milza sul metabolismo generale, sui processi di nutrizione, sulla crescenza, sembra, dalle ricerche dei fisiologi, che si esplichi per una attività legata alle cellule reticolo-endoteliali e per influssi a distanza, sugli organi regolatori, per eccellenza, del ricambio, le ghiandole a secrezione interna. Le ricerche in questo senso, risalgono a C. Richet, le cui indagini praticate sul cane, lo portarono ad ammettere una eventuale azione della milza sul metabolismo generale, di tipo antagonista di quella della tiroide. Acher, M. Du-Bois, Jamada, Bernett arrivarono, attraverso le loro ricerche, alla stessa conclusione.

Gli esperimenti praticati successivamente sugli animali hanno in parte riconfermato, in parte contraddetto l'esperienze precedenti. Hauri, infatti sperimentando sul coniglio ha notato sempre aumento del ricambio basale, dopo splenectomia. Marine e Baumann, in un lotto di 14 conigli, hanno osservato il fenomeno 4 volte. Hauri inoltre, ha constatato che il ricambio basale diminuito nel coniglio dopo asportazione della tiroide, tende a risalire se l'animale successivamente, viene splenectomizzato. Le ricerche praticate sulla cavia e sui ratti hanno dato, al contrario, risultati in parte contradittori. Nella cavia Takahashi ha sempre notato diminuzione del ricambio basale, dopo asportazione della milza. Nel topo, alla splenectomia, segue in alcuni gruppi di animali, un abbassamento del ricambio basale, in altri un aumento, analogamente a quanto avviene nel cane e nel coniglio. Takahasci, spiega questi fatti, in apparenza contradittori, considerando alcuni gruppi di animali splenectomizzati, in uno stato di accresciuta attività o sensibilità tiroidea, e se nei ratti, o meglio in alcuni di essi, non si osserva come negli altri animali, un aumento del ricambio basale dopo splenectomia, ciò sarebbe dovuto ad influenze inibitrici, (azione massima del corpo tiroide, non suscettibile di essere ulteriormente accresciuta, anche se venga a mancare una eventuale azione antagonista di origine splenica). A riprova di questo modo di vedere depone l'osservazione che in un topo splenectomizzato e con metabolismo basale diminuito, una iniezione sottocutanea di estratto tiroideo, fa accrescere notevolmente il ricambio basale. G. C. Peracchia ha studiato il ricambio basale nei cani splenectomizzati. I risultati in parte contradittori osservati, come abbiamo visto, in alcune specie di animali e in animali della stessa specie ad es. i ratti, potrebbero trovare una delucidazione, nei risultati delle indagini, a cui è pervenuto questo A. In cani giovani splenectomizzati, Peracchia ha notato a 20 giorni di distanza, quando cioè gli animali si presentavano completamente riequilibrati nelle condizioni generali, un ricambio gassoso notevolmente aumentato, variabile tra il 20 e il 25%, che si manteneva notevolmente costante per 35-40 giorni, dopo i quali seguiva una diminuzione che non andava oltre il 3-4%, mantenendosi quindi un indice metabolico superiore alla norma. In cani al contrario, nei quali la milza presentava stigmate di atrofia, legate alla vecchiaia, il ricambio basale, dopo splenectomia, ha rilevato pure aumentati valori, ma assai inferiori ai precedenti (+12+16%). Esisterebbe quindi una variazione del ricambio basale diversa, in raporto al periodo migliore dello sviluppo e della crescenza del soggetto, elemento questo da tenere presente e valutare negli apparenti risultati contradittori rilevati sperimentalmente da alcuni AA. L'azione della milza sul metabolismo basale è documentata anche da altre osservazioni. È noto il suo aumento di volume

durante la digestione, attribuito da alcuni ad un ristagno nell'organo di sostanze proteiche provenienti dalla digestione (fermenti proteolitici nel sangue della vena splenica-Hedin), da altri attribuito, forse con maggior fondatezza, al maggior afflusso circolatorio, particolarmente intimo, esistente tra milza e stomaco, attraverso i vasi brevi dell'ilo e della capsula splenica, che offre una ampia via di deviazione all'accumolo di sangue nella milza, in caso di anomalia nel circolo splenico-portale, ed in parte legato ad una maggiore attività del reticolo endotelio che partecipa ai processi di assimilazione e di fissazione delle sostanze estranee (Schittenhelm). Togawa, attribuisce alla milza anche un'azione sul ricambio degli idrati di carbonio (assimilazione e trasformazione), in unione agli altri organi a ciò deputati (fegato, pancreas, surrene, ipofisi). A questo proposito, Quarta ha notato in cani splenectomizzati, una diminuzione della tolleranza verso gli idrati di carbonio, capace di essere migliorata, con iniezioni di estratti splenici e Massaglia nel cane, dopo asportazione parziale del pancreas seguita da un lieve diabete, asportando la milza, ha veduto seguire un diabete di grave entità. J. Barcroft, di Cambridge, ha intrapreso interessanti ricerche sul gatto, sul cane e sulla scimmia, per stabilire il comportamento della milza durante i movimenti, usando una tecnica radiografica, applicando cioè delle agrafes metalliche ai poli dell'organo che permettono di valutarne le variazioni di volume, e un'osservazione diretta con la preparazione di una finestra addominale nella regione splenica. Negli animali così preparati, ha osservato che il lavoro muscolare (corsa, marcia, nuoto) è seguito da contrazione splenica, tanto più intensa, tanto più cospicui sono gli sforzi muscolari. Tale spleno contrazione è stata dimostrata radiologicamente nel cane, anche da J. E. Abelous e L. C. Soula, « prova meccanica di una associazione funzionale tra milza e muscoli », e G. R. Mr. Robert nel topo bianco ha notato, che il peso della milza è tre volte più elevato in un animale in riposo, che in un animale sottoposto ad esercizio. Il meccanismo attraverso cui si svolgerebbe questa collaborazione funzionale tra milza ed attività muscolare, avverrebbe secondo alcuni, attraverso una funzione glandolare, secondo altri attraverso una funzione quasi di « serbatoio della milza ».

Per i primi la milza riverserebbe nella circolazione durante il lavoro muscolare, elementi necessari per la produzione di colesterina nei muscoli in attività (Abelous e Soula). Grigaut e J. Dejace avrebbero messo in evidenza, durante la contrazione muscolare nel sangue venoso un arricchimento in colesterol. Questo arricchimento non si verifica nell'animale splenectomizzato, per perdita secondo Abelous e Soula, del principale centro colesterinogeno, mentre l'iniezione di estratto splenico permette nuovamente l'attuazione di questo arricchimento, durante la contrazione muscolare. Anche l'interruzione della circolazione splenica, provoca una diminuzione della colesterinogenesi nei muscoli, mentre il ristabilirsi della circolazione nella milza, permette la ricomparsa del fenomeno.

Per gli AA. che considerano la milza come un serbatoio, il fenomeno della contrazione splenica durante il lavoro muscolare, viene spiegato con il fatto che la milza mobilizzerebbe durante l'esercizio muscolare, il sangue racchiuso tra le sue maglie, ed a questo fatto sarebbe legata la poliglobulia da movimento (iperglobulia da sforzo). A. Scheunert e F. V. Krzywanek nel cavallo, hanno dimostrato che il movimento eleva il numero dei globuli rossi e l'indice globulare; dopo cinque minuti di movimento hanno registrato in-

un caso, un aumento di globuli rossi da 5.370.000 a 7.600.000, e in un altra osservazione da 6.230.000 a 8.300.000. La stessa reazione gli AA. hanno registrato nel cane, nel quale viene a mandare dopo asportazione della milza, e nell'uomo in cui si ha un aumento della proporzione dei globuli rossi dal 10 al 15%, dopo 10 minuti di corsa.

Benhamore, R. Jude e Marchioni hanno osservato, da parte loro, nell'uomo normale, in seguito a sforzo una elevazione del tasso delle emazie ed una splenocontrazione, messa in evidenza con controlli radiografici.

Sintetizzando, dal complesso delle indagini rilevate da fisiologi e da clinici, su di una eventuale influenza della milza sul ricambio, risulta che la milza eserciterebbe un'azione di freno sul metabolismo, favorendo l'assimilazione degli elementi, dimostrando in tal senso un'azione antagonista alla tiroide (Silvestri, Richet, Ascher). Questo concetto sarebbe documentato dalla osservazione che gli animali splenectomizzati hanno maggior bisogno di nutrimento, più facile tendenza alla magrezza, aumento degli scambi respiratorii, con elevazione del ricambio basale. Si verrebbe a determinare un'accentuazione della fase catabolica sull'anabolica, che si svolgerebbe sia a carico degli idrati di carbonio (iperglicemia alimentare, diminuita tolleranza verso i carboidrati), sia a carico delle sostanze proteiche(aumento di scorie azotate nel sangue, diminuzione degli aminoacidi per mancata proteolisi intrasplenica. Loper e Decourt), che dei grassi (minor fissazione dei grassi alimentari, perdita del principale centro colesterinogeno, secondo Abelous e Soula).

Questa attività splenica va considerata però come una funzione puramente accessoria, destinata ad essere facilmente compensata, dalla maggiore attività di organi e tessuti a ciò deputati; così il reticolo endotelio è specialmente interessato al metabolismo della colesterina e dei lipoidi, come il pancreas ed altri sistemi glandolari, equilibrano facilmente una eventuale azione splenica, verso la trasformazione ed utilizzazione degli idrati di carbonio.

Da quanto è stato riportato, appare di non poco interesse lo studio del ricambio basale nelle splenomegalie, e le sue eventuali modificazioni osservabili sotto l'azione di determinate cure o in seguito a splenectomia. L'interesse è legato oltre che all'importanza dell'argomento, alla scarsissima casistica in proposito infatti, la letteratra registra ad es. due lavori pubblicati da Tompkins, Brittngham e Drinker (1919), e da Rossi (1927) sulle modificazioni del ricambio basale osservate nell'ittero emolitico costituzionale, dopo splenectomia.

Noi abbiamo avuto occasione di studiare due gruppi di malati ricoverati dell'Istituto di Patologia speciale medica negli anni 1928-1934.

Il primo gruppo riguarda 10 infermi affetti da splenomegalia mieloide (mielosi leucemica cronica), il secondo tre malati affetti da ittero emolitico costituzionale, nei quali sono state eseguite le modificazioni apportate sul ricambio basale, dalla splenectomia. Il metabolismo basale è stato determinato con l'apparecchio di Krogh, che rientra nel tipo di apparecchi a calorimetria indiretta e a circuito chiuso.

I valori medi dati dall'apparecchio di Krogh, per ora e per metro quadrato di superficie corporea, in un individuo di media età e di taglia normale, oscillano tra +32 - +36 grandi calorie. Abbiamo cercato di evitare ed eliminare tutte le cause capaci di per se di apportare modificazioni del metabolismo di base. Queste sono di ordine tecnico e di natura morbosa. Le più importanti tra le prime sono il modo di respirare dei malati e lo stato di emo-

tività; particolare cura è stata quindi posta nell'osservare che la respirazione fosse regolare e tranquilla, ripetendo per ogni determinazione, le prove due-tre volte e traendone in seguito, valori medi.

Tra le cause morbose va considerata, sopratutto, la febbre; ci siamo quindi preoccupati di praticare le varie determinazioni sempre in periodo di apiressia, e negli infermi febbrili, il più lontano possibile dalla caduta della temperatura, e così pure nei malati esaminati abbiamo eliminato quelli che presentavano stati di disfunzione endocrina, non difficili a rinvenirsi tra i leucemici, condizione morbose capaci di apportare per proprio conto modificazioni non indifferenti, sul ricambio di base I malati sono stati tenuti a letto per tre giorni, alimentati con una dieta fissa, priva di carne. La ricerca è stata praticata al mattino, a digiuno, dopo 12-14 ore dall'ultimo pasto, in ambiente mantenuto a temperatura costante (18-20°), stando gli infermi, le tre ore che precedono la prova, nel più assoluto riposo.

Nell'annessa tabella (Tab. I) che riguarda il primo gruppo d'infermi affetti da mielosi leucemica cronica, riportiamo per ogni malato l'esame emocromocitometrico, le cifre medie del ricambio basale registrate, i valori che teoricamente avrebbe dovuto presentare ciascun malato in rapporto all'età, sesso, peso, altezza, e infine le differenze per cento dei valori trovati. In alcuni malati sottoposti a regolari applicazioni dei Raggi X, abbiamo seguito le eventuali modificazioni apportate dalla cura sul metabolismo basale, registrando di pari passo le modificazioni ematologiche osservate. In due infermi abbiamo voluto rilevare se altri tipi di cura (benzolo, arsenico), capaci di apportare modificazioni del quadro ematologico, hanno modificato i valori del ricambio basale analogamente alla Roengen-terapia.

Dei dieci leucemici studiati, alcuni si trovavano nella fase iniziale o di stato della malattia, ancora in buone condizioni generali, altri nella fase avanzata e terminale con profondo decadimento dello stato generale e della nutrizione, alcuni non erano stati mai irradiati, altri si trovavano già al 4-5° ciclo di irradiazione.

Dai dati rilevati, dall'osservazione prolungata degli infermi, possiamo formulare delle conclusioni, che possono essere così riassunte:

1) in dieci infermi affetti da mielosi leucemica cronica abbiamo in tutti rilevato un aumento del ricambio basale oscillante tra un minimo del +25 ed un massimo del +90%;

2) le cifre più elevate registrate coincidono con il periodo di maggior gravità della malattia, caratterizzato dal lato clinico da decadimento profondo delle condizioni generali e dello stato di nutrizione, da febbre, da astenia grave, e dal lato ematologico da forte leucocitosi con presenza in circolo, con intensità variabile da caso a caso, di forme immature della serie granulocitica, nelle varie fasi citoevolutive;

3) non esiste un diretto rapporto tra aumento del ricambio basale ed intensità della leucocitosi, nel senso che, se nella maggioranza dei casi, elevati valori del metabolismo coincidono con la gravità clinica della malattia, con leucocitosi di alto grado e presenza in circolo di forme immature, in alcuni casi, gravi clinicamente, il ricambio basale può presentarsi elevato, anche all'infuori di intense modificazioni quantitative dei leucociti;

4) la Roengen-terapia provoca una netta diminuzione del metabolismo di base, che in alcuni casi può raggiungere cifre vicine alla norma, e che va di pari passo con il migliorare delle condizioni generali, dello stato di nutri-

zione, con la cessazione della febbre, con la riduzione del tumore splenico, con la diminuzione di numero dei leucociti, con la riduzione in circolo delle forme immature;

5) gli effetti ottenuti sul comportamento del ricambio basale con la Roentgen-terapia, durano fino a che si mantiene il miglioramento dello stato generale e della nutrizione. Il metabolismo basale tende a risalire solo quando, lo stato morboso, in un periodo di tempo variabile da caso a caso, tende a riassumere un carattere di gravità.

A condizioni generali ancora buone, allorchè il reperto del sangue tende a riassumere il carattere leucemico, sia dal lato quantitativo che qualitativo, la diminuzione ottenuta con i Raggi X sul metabolismo basale, ancora si mantiene.

6) Allorchè dopo periodi di tempo diversi e dopo applicazioni successive di Raggi X, la malattia entra nella fase in cui non si dimostra più sensibile alla Roengen-terapia, il ricambio basale in queste fasi avanzate e terminali raggiunge il più cospicuo aumento;

7) praticando cure capaci di diminuire la leucocitosi (benzolo, arsenico), ma di migliorare solo scarsamente o per nulla le condizioni generali e il tumore di milza, il metabolismo basale non ha segnato alcuna diminuzione;

8) l'aumento del ricambio di base nella mielosi leucemica cronica va riportato, con maggior probabilità, al sommarsi di più fattori: stato anemico, febbre, alterazioni funzionali dei vari organi prodotti dalla formazione in situ di tessuto leucemico, stato cachettico, intensa distruzione proteica osservabile nei periodi conclamati e terminali, anzichè alla esagerata attività del sistema emopoietico o alla rapida formazione di cellule immature (Grafe), stati morbosi osservabili in altre entità cliniche senza che coesista una modificazione del ricambio basale, o alla presenza in circolo di un agente calorico a tipo catalitico, appartenente al gruppo degli aminoacidi, con azione simile alla tiroxina o all'adrenalina (Sandiford, Boothby, Griffin), ipotesi che non trova conforto nelle prove sperimentali.

Il secondo gruppo riguarda tre malati, affetti da ittero emolitico costituzionale, di cui due erano fratello e sorella: Maria e Giovanni Ptr. nati a Bevagna (Perugia), rispettivamente di 16 e 25 anni, ricoverati nell'Istituto, la sorella il 17 novembre 1929, il fratello il 5 novembre 1930 ed operati ambedue di splenectomia nella Clinica Chirurgica, dal Prof. Alessandri.

Il terzo caso riguarda una malata, Cesira Pis. di anni 23 da Napoli, ricoverata, la prima volta, nell'Istituto il 19 aprile 1933, ed una seconda volta, il 4 maggio 1934, in seguito ad un rapido aggravarsi della malattia, dovuto ad una intensa crisi emolitica provocata da un processo infiammatorio acuto polmonare, ed operata anch'essa di splenectomia nella Clinica Chirurgica dal Prof. Alessandri, il 2 giugno 1934.

Gli infermi presentavano le tipiche manifestazioni cliniche, umorali ed ematiche, dell'ittero emolitico costituzionale (splenomegalie, diminuita resistenza globulare, iperemolisi, subittero urobilinurico, anemia, anisomicrocitosi ipercromimica, reticolocitosi).

Riportiamo nell'annessa tabella (Tab. II) i valori del ricambio basale rilevati prima e dopo l'asportazione della milza.

In base alle osservazioni rilevate, per questo secondo gruppo d'infermi, possiamo formulare le seguenti conclusioni:

TABELLA I.

Nome del p., età, data d'ingresso	Diagnosi	Esame del sangue				Formula leucocitaria	Metab. basale (valori normali)	Metab. basale (valori trovati)	Differenza %	Note cliniche	Cura	Esiti
		Gl. rossi	Gl. bianchi	Hb.	Val. glob.							
N. 1. Luc. Vittorio (anni 36) 13-I-1929	Mielosi leucemica cronica	3.900.000	290.000	66	0.60	Emocitoblasti 4 %, mieloblasti 6 %, mielocisti 10 %.	+ 32	+ 50	+ 56.2	Condiz. gen. e stato di nutrizione buone. Epatosplenomegalia.	Roengenterapia	
Il p. viene sottoposto a 7 applicazioni di Raggi X.												
		4.000.000	120.000	70	0.80	Idem	+ 32	+ 45	+ 46	—	—	Dimesso in buone condizioni.
N. 2. Serg. Umberto (anni 32) 12-III-1929	idem	2.700.000	12.000	65	1.03	Emocitoblasti 2 %, mieloblasti 4 %, promielociti 6 %, mielociti 10 %.	+ 28	+ 54	+ 90	Condiz. gen. gravi; stato di nutrizione profondamente scaduto. Epatosplenomegalie. Lievi fatti emorragici.	Arsenico	Dimesso in condizioni immutate
Dopo la cura arsenicale non si notano modificaz. a carico del sangue e del metabolismo di base.												
N. 3. Cup. Quinto (anni 47) 28-I-1929	idem	2.800.000	110.000	50	0.90	Emocitoblasti 9 %, mieloblasti 6 %, promielociti 3 %, mielociti 15 %.	+ 30	+ 52	+ 80	Condiz. gen. e stato di nutriz. assai scadute. Profuse emorragie. Epatosplenomegalie.	Nessuna	Esce dopo dieci giorni di sua volontà.
N. 4. Raf. Egle (anni 30) 10-I-1929	idem	3.000.000	250.000	50	0.80	Emocitoblasti 10 %, mieloblasti 8 %, promielociti 7 %, mielociti 14 %	+ 24	+ 46	+ 5 .0	Condiz. gen. e stato di nutrizione buone. Epatosplenomegalia.	Roengenterapia	
Dopo 8 applicazioni di Raggi X												
		3.500.000	60.000	60	0.82	Emocitoblasti 2 %, mieloblasti 2 %, promielociti 7 %, mielociti 10 %.	+ 34	+ 46	+ 35.2	Condiz. gen. e stato di nutrizione migliorate. Riduzione del tumore di milza.		Dimessa in buone condizioni.
La p. rientra a distanza di un anno in condizioni gravissime con emorragie profuse.												
		2.000.000	310.000	30	0.98	Numerosissimi emocitoblasti 20 % e mieloblasti 18 %.	+ 34	+ 60	+ 7[illegible].4			Exitus.
N. 5. Ros. Jolanda (anni 19) 24-II-1930	idem	4.000.000	110.000	56	0.70	Emocitoblasti 2 %, mieloblasti 6 %, promielociti 4 %, mielociti 10 %.	+ 30	+ 45	+ 50	Condiz. gen. e stato di nutrizione buone. Epatosplenomegalia.	Roengenterapia	
Dopo 4 applicazioni di Raggi X.												
		4.000.000	40.000	56	0.70	Idem	+ 30	+ 38	+ 26.2			Dimessa migliorata.
N. 6. Cac. Vincenzo (anni 46) 10-IV-1930	idem	2.970.000	225.000	58	0.96	Emocitoblasti 6 %, mieloblasti 8 %, promielociti 11 %, mielociti 14 %.	+ 36	+ 50	+ 41.1	Condiz. gen. e stato di nutrizione discreti. Epatosplenomegalia.	Roengenterapia	

TABELLA I.

Nome del p., età data d'ingresso.	Diagnosi	Esame del sangue				Formula leucocitaria	Metab. basale (valori normali)	Metab. basale (valori trovati)	Differenza %	Note cliniche	Cura	Esiti
		Gl. rossi	Gl. bianchi	Hb.	Val. glob.							
Dopo 8 applicazioni di Raggi X												
		3.800.600	80.000	70	0.93	Emocitoblasti 2 %, mieloblasti 4 %, promielociti 4 %, mielociti 6 %.	+ 36	+ 45	+ 25	Condiz. gen. e stato di nutrizione assai migliorati. Notevole riduzione del tumore splenico.		Dimesso per miglioramento.
N. 7. Bern. Giuseppe (anni 45) 24-III-1931	idem	3.300.000	146.000	60	0.90	Emocitoblasti 12 %, mieloblasti 10 %, promielociti 6 %, mielociti 14 %.	+ 30	+ 48	+ 60	Condiz. generali depresse. Deperimento notevole. Epatosplenomegalia.	Benzolo	
Dopo la cura benzolica												
		2.800.000	130.000	50	0.92	Idem	+ 30	+ 50	+ 73	Idem. Non riduz. del tumore splenico.		
Dopo 8 applicazioni di Raggi X												
		3.000.000	80.000	60	1	Emocitoblasti 4 %, mieloblasti 2 %, promielociti 4 %, mielociti 8 %.	+ 30	+ 42	+ 40	Condiz. gen. e stato di nutrizione notevolmente migliorati. Riduzione del tumore splenico.	Roengenterapia	Dimesso migliorato.
N. 8. Zan. Agnese (anni 41) 15-V-1932	idem	2.100.000	250.000	40	0.94	Emocitoblasti 8 %, mieloblasti 10 %, promielociti 10 %, mielociti 20 %.	+ 33	+ 52	+ 57.5	Condiz. gen. e stato di nutrizione notevolmente scaduti. Epatosplenomegalia.	Già irradiata più volte	
L'infermo viene nuovamente sottoposto alla Roengenterapia (7 applicazioni).												
		2.000.000	238.000	—	—	Reperto immutato	+ 33	+ 49	+ 48.4	Condizioni immutate.		Dimesso non migliorato.
N. 9. Erm. Olimpio (anni 47) 10-III-1933	idem	2.640.000	28.000	38	0.73	Emocitoblasti 14 %, mieloblasti 10 %, promielociti 6 %, mielociti 10 %.	+ 29	+ 50	+ 72.4	Condiz. gen. gravi. Deperimento intenso. Sindrome emorragica. Epatosplenomegalia.	Irradiato più volte; l'ultima applicaz. assai recente, non ha portato alcun beneficio.	
Dopo la cura benzolica e arsenicale.												
		2.000.000	22.000	30	0.80	Idem	+ 29	+ 52	+ 79.3	Idem.		Exitus.
I. 10. Germ. Carmela (anni 47) 6-XII-1933		2.100.000	180.000	48	0.77	Emocitoblasti 4 %, mieloblasti 6 %, promielociti 6 %, mielociti 14 %.	+ 34	+ 50	+ 64.7	Condiz. gen. e stato di nutrizione notevolmente alterati. Epatosplenomegalie.	Irradiato più volte	
Dopo 9 applicazioni di Raggi X.												
		2.000.000	130.000	50	0.80	Idem	+ 34	+ 53	+ 55.8	Lieve miglioramento dello stato gen. e modica riduzione del tumore splenico.		Dimesso leggermente miglior.

TABELLA II

Nome del p., età, data d'ingresso	Diagnosi	Esame del sangue					Formula leucocitaria	Met. basale (val. normali)	Met. basale (val. trovati)	Differenza %	Note cliniche
		Gl. rossi	Gl. bianchi	Hb.	Val. glob.	Reticoloc.					
N. 1. Petr. Maria (anni 16) 17-XI-1929	Ittero emolitico primitivo costituzionale	3.500.000	10.200	48	0.71	14 %	Anisomicrocitosi ipercromica. Normoblasti ortocromatici. Corpi di Jolly. Qualche emazia policromatofila.	+ 28	+ 40	+ 42.8	Subittero, urubilinuria, iperemolisi, tumore di milza, modico dimagramento. A volte febbre.
		Splenectomia 30-XII-1929. A 30 giorni di distanza dell'intervento.									
		4.600.000	12.000	95	0.96	4 %	Si rinviene solo qualche eritrocito ipercromico a palla.	+ 28	+ 30	+ 7.1	Cessato ogni segno d'iperemolisi. Condiz. gen. e stato di nutriz. rapidamente migliorati.
N. 2. Petr. Giovanni (anni 25) 5-XI-1930	idem	2.800.000	5.500	[illegible]5	0.98	28 %	Anisomicrocitosi ipercromica. Macrociti non ipercromici eritroblasti orto e policromatici. Corpi di Jolly.	+ 32	+ 46	+ 43.7	Tumore di milza, iperemolisi, notevole scadimento delle condizioni generali e dello stato di nutriz. Febbre.
		Splenectomia 3-I-1931. A 40 giorni di distanza.									
		4.200.000	11.600	86	0.97	2 %	Reperto normale.	+ 32	+ 32	0	Cessato ogni segno d'iperemolisi. Miglioramento rapido ed intenso delle cond. gen. e dello stato di nutrizione.
N. 3. Pis. Cesira (anni 23) 19-IV-1933	idem	3.430.000	7.400	70	0.97	18 %	Microciti a palla ipercromici. Qualche emazia nucleata e con policromatofilia. Rari corpi di Jolly.	+ 30	+ 44	+ 46.6	Cospicuo tumore di milza, iperemolisi, a volte febbre. Cond. gen. e stato di nutriz. scaduti.
		L'inf. viene ricoverata una seconda volta il 4-V-1934, in seguito ad una grave crisi emolitica sec. ad un processo infiamm. acuto del polmone.									
4-V-1934		2.100.000	6.000	40	0.95	10 %	Reperto immutato.	+ 30	+ 52	+ 73.3	Subittero e urubilinuria più intenso. Milza aumentata di vol. Cond. gen. e stato di nutriz. profondamente scaduti. Febbre.
		Splenectomia 2-VI-1934. A 30 giorni di distanza.									
		3.900.000	16.000	70	0.88	4 %	Reperto normale fatta astrazione di un certo numero di microciti ipercromici.	+ 20	+ 34	+ 6.6	Cessato ogni segno d'iperemolisi. Condiz. generali e stato di nutriz. rapidamente migliorati.

1) in malati affetti da ittero emolitico costituzionale, notevolmente minorati nelle condizioni generali, nello stato di nutrizione, con gradi di anemia di notevole entità, a volte con febbre, con splenomegalia, abbiamo sempre rilevato un ricambio basale superiore alla norma;

3) in una inferma (caso III), durante una intensa crisi emolitica secondaria ad un acuto processo del polmone, con condizioni generali e stato anemico gravi, i valori del ricambio basale si sono presentati più elevati di quelli precedentemente registrati, in periodi di relativo compenso dello stato morboso;

3) la splenectomia, contrariamente a quanto avviene sperimentalmente, produce una diminuzione del ricambio basale, che non si verifica subito dopo l'intervento, come accade ad es. per la caratteristica « crisi di sangue », ma comincia a delinearsi, in media 10-12 giorni, dopo l'ablazione dell'organo, prosegue nei giorni successivi, raggiungendo il metabolismo di base, in media 30-40 giorni dall'intervento operatorio, cifre che possono ritenersi normali, per i singoli soggetti;

4) il ritorno alla norma dei valori del ricambio basale coincide sempre con il ripristinarsi dell'equilibrio biologico che segue alla splenectomia, documentato dal cessare dell'iperemolisi, dalla scomparsa delle modificazioni umorali ad essa legate, dalla normalizzazione dello stato anemico, dal cessare della febbre, se prima esisteva, da una netta ripresa delle condizioni generali e dello stato di nutrizione;

5) il diverso comportamento del ricambio basale che si ha nelle splenomegalie emolitiche, dopo splenectomia (diminuzione del ric. basale), in confronto ai dati sperimentali rilevati nella maggior parte degli animali (aumento dopo asportazione dell'organo), va riportato al fatto, che la funzione della milza sul metabolismo generale è del tutto superata dalle manifestazioni anatomiche e funzionali, che caratterizzano l'ittero emolitico primitivo, tenendo sopratutto presente, che le funzioni attribuite alla milza (azione di freno sul metabolismo, antagonista alla azione della tiroide, con accentuazione dopo splenectomia, della fase catabolica sull'anabolica esercitantesi sia a carico dei carboidrati, che delle sostanze proteiche e dei grassi), debbono essere considerate come attività accessorie, facilmente compensate da altri organi e tessuti (reticolo-endotelio, fegato, pancreas ecc.).

È facile, perciò, intendere come l'asportazione dell'organo vincendo in tutto o in parte la malattia preesistente, che giuoca il ruolo maggiore nel produrre un aumento del ricambio basale (iperemolisi anemia, febbre, dimagramento, accresciuta distruzione delle proteine ecc.), non determini, come si osserva sperimentalmente, un ulteriore aumento del ricambio di base, ma una netta diminuzione, destinata a raggiungere, in periodo di tempo variabile, cifre normali.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportamento del ricambio basale in alcune forme di splenomegalie (mielosi leucemica cronica ed ittero emolitico costituzionale), rilevando l'azione che esercita sul metabolismo di base la Roengen-terapia, la cura benzolica, arsenicale e la splenectomia. Ricordate le attuali concezioni su di una eventuale azione della milza sul ricambio generale, di tipo neuro-ormonico, antagonista all'azione della tiroide, in base ai dati rilevati discute il significato ed il valore dei risultati ottenuti.

BIBLIOGRAFIA.

Abelous e Soula. C. R. Biol., t. 83, 1920. Ibid., t. 93, 1925.
Asher. Deut. med. Woch., pag. 1252, 1911.
Asher e Grossenbacher. Bioch. Zeitschrift, pag. 78, 1909.
Asher e Vogel. Bioch. Zeitschrift, pag. 386, 1912.
Binet. L. Le Monde médicale, giugna 1934, n. 165.
Bayer. Mitteilung Grenzgebeiten. Med. u. Chir., pag. 338, 1910; pag. 311, 1913.
Banti. Semaine méd., pag. 265, 1912.
Bohland. Bert, Klin. Woch., 1893, 30, 417
Eppinger. Berl. Klin. Woch., n. 34, 1913.
Id. Berl. Springer, 1920 (trattato).
Id. Kongr. d. pathol. Gesellsch. Wiesbaden, 1928.
Frafe E. Ergeb. d. physiol., 1923, t. XXI, fasc. 2, p. 1, 497.
Id. Arch. f. Klin. Med. C., 11, 406, 1911.
Id. Klin. Wochen., 1922, 1, 62.
Hischfeld e Weiner. Berlin., Klin. Woch., n. 22, 1914.
O. Hauri. 1919, t. XCVIII, p. 1, 33.
Klemperer e Hirschfeld. Terap. d. Gegenw., n. 54, 1913.
Kraus. Zeits, f. Med., 1893, 22, 457, 573.
Krumbhaar. Journ. of Amer. Med. Ass., 1916, sett.
Id. Journ. of Med. Med. Scienc., 1923, sett.
Marine e Baumann. Journal of metabolic R. V., 1922.
Massaglia. Endocrinology, 547, IV, 1920.
Micheli F. XXXV Congresso di Med. Int.
Mayer et E. Du Bois. The of Int. Med., 17, p. 965, 1916.
A. Magnus Levy. Zeits. f. Klin. Med., 1906, t. IX, p. 177, 254.
Murphy, Means et Aub. of Int. med., 1917, t. XIX, p. 890.
G. C. Peracchia. Archivio di Patol. e Clinica medica, vol. V, 1926.
Pettenkofer et Voit. Zeits, f. Biol., 1869, 5, t. CLX, 219.
Gunderson. Boston, Med. and Surg. journ., 1925, t. CLXXXV.
E. Greppi. *Le malattie della milza.*
Ferrata. *Le emopatie*, vol. II, parte I.
Ch. Richet. Journ. Physiol. et Path. gén., 1912, t. XIV, p. 669, 703, 1913, t. XV, p. 579, 583.
Id. C. R. Acc. Sc., 1923, t. CLXXVII, p. 441, 444.
Rossi. L. Folia clin. chim. et Micr., vol. II, 1927 (Milano).
Id. Virchow's Archiv. Bd. 259, 1926.
Silvestri. Gazzetta Osped. e Clin., 1924.
Togawa. Zeutr. Chir., n. 35, 1921.
Takahashi. Biochim. Zeits, 1924, t. CXLV, p. 120, 153.
E. H. Tompkins, H. H. Brittingham et C. R. Drinker. Arch. Int. Med., 1919, f. XXIII, p. 441, 454, t. XXIII, p. 441, 1916.

IV.

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Modena.
Direttore: Prof. A. Donaggio.

Ricerche con la reazione del Donaggio sull'urina e sul liquor nella diatermia generale.

Dott. C. Delfini, aiuto.

Il « fenomeno d'ostacolo » del Donaggio, intorno al quale questo autore ha riferito in varie comunicazioni, è fondato sulla proprietà che, in determinate circostanze, e in determinate proporzioni, acquistano le urine e il liquido cefalo-rachidiano di ostacolare la normale precipitazione dei colori basici di anilina in presenza del molibdato d'ammonio.

Se infatti si mescola, in determinate proporzioni, una soluzione acquosa di tionina con una soluzione acquosa di molibdato d'ammonio, la sostanza colorante precipita al fondo della provetta lasciando scolorata la colonna liquida sovrastante; se si aggiunge poi a questa miscela una quantità, pure essa determinata, di urina o di liquor previamente trattati secondo il metodo, ordinariamente non viene impedito il normale processo di precipitazione della sostanza colorante — nel caso speciale, la *tionina Merck*.

Il Donaggio ha messo in luce come in alcuni stati fisio-patologici, ed in seguito ad azione di determinate sostanze, l'urina e il liquor possono acquistare il potere di ostacolare detta precipitazione, in modo che la colonna liquida nella provetta rimane più o meno colorata, a seconda della maggiore o minore intensità del « fenomeno d'ostacolo ».

Il grado di positività, espresso in numeri, secondo le indicazioni precisate nel metodo, viene determinato dalla somma delle singole cifre ottenute dalla lettura di ciascuna delle sei provette; e i valori globali, così ottenuti, riportati su diagrammi consentono di seguire il decorso e le caratteristiche della reazione stessa.

Rimando alle pubblicazioni del Donaggio per precisare indicazioni sulla tecnica della reazione; mi basterà per ora passare in rapida rassegna le particolari condizioni finora studiate, nelle quali il « fenomeno d'ostacolo » si riscontra positivo, e sotto forme caratteristiche per le diverse condizioni.

Il Donaggio ha constatato che la positività della sua reazione è costante nelle malattie febbrili acute spontanee, e che il « fenomeno » ha un decorso vario a seconda delle diverse forme e persiste per qualche giorno dopo la caduta della febbre.

Ulteriori ricerche del Donaggio hanno posto in evidenza che nel comportamento del « fenomeno » esiste una *differenza evidente tra processi febbrili*

acuti e processi febbrili cronici, nel senso che in questi ultimi non appare costante il rapporto tra presenza della febbre e presenza del « fenomeno d'ostacolo »; nella tubercolosi polmonare cronica a decorso febbrile, infatti, egli ha riscontrato frequente assenza della reazione.

Un particolare comportamento, specie riguardo al momento d'insorgenza, offre il « fenomeno d'ostacolo » nella febbre provocata.

Nelle piressie ottenute con sostanze chimiche (zolfo colloidale), con proteine e vaccini, il « fenomeno d'ostacolo », insorge *dopo un periodo di latenza e dopo l'insorgenza della febbre* (Donaggio). Una iniezione, ad esempio, di zolfo colloidale in dose terapeutica, provoca da parte dell'urina il « fenomeno » soltanto 24-36 ore dopo l'iniezione, 12-24 ore dopo l'inizio della febbre. Nella piretoterapia della paralisi progressiva a mezzo della piretamina, il Pasqualini ha riscontrato che il « fenomeno » anche in questo caso insorge dopo la comparsa della febbre.

Un comportamento diametralmente opposto si ha invece nella piretogenesi da infezione artificiale per inoculazione di malaria terzana. Il Donaggio, infatti ha dimostrato che l'urina e il liquor assumono la capacità di provocare il « fenomeno » varie ore *prima che la febbre si manifesti*. I dati del Donaggio sono stati confermati in seguito da numerosi autori, tra cui D'Ormea, e Broggi.

Anche l'inoculazione della « spirochetes Novi » ha palesato lo stesso rapporto tra il momento di insorgenza del « fenomeno d'ostacolo » e quello della febbre (Donaggio).

Quando l'iniezione dell'agente piretogeno non dà luogo ad elevazione febbrile, le urine e il liquor possono nondimeno presentare le modificazioni atte a provocare la positività della reazione (Donaggio).

Accanto a numerose sostanze, la cui somministrazione per via intramuscolare non determina da parte dell'organismo nessuna risposta rilevabile col « fenomeno d'ostacolo », ve ne sono altre (prodotti bismutici, arsenicali e mercuriali) le quali iniettate in dosi terapeutiche, anche senza ingenerare reazione febbrile, possono dar luogo a positività del « fenomeno » come appare dalle ricerche del Donaggio. Ad esempio a seguito di una iniezione di un preparato bismutico a dose terapeutica è possibile osservare positività della reazione, preceduta da un periodo di latenza, anche per la durata di circa 10 giorni nell'urina e di 6 nel liquor.

Un comportamento molto diverso si ha invece per iniezioni di estratti di ghiandole a secrezione interna: le urine e il liquor, *dopo un periodo di latenza assai breve* assumono la capacità di determinare il « fenomeno » che si estingue rapidamente nell'ambito di 24 ore (Donaggio).

Altre sostanze quali il solfato di atropina, il cloruro di acetilcolina, hanno la proprietà di provocare nell'urina il « fenomeno d'ostacolo » con decorso relativamente rapido senza oscillazioni (Donaggio).

Il Donaggio ha dimostrato che nell'epilessia motoria il « fenomeno » insorge prontamente *subito dopo l'accesso* protraendosi 24-48-72 ore e anche più dopo l'accesso. A risultati consimili sono giunti fra gli altri il Perrier, Cortesi e Fattovich. Il « fenomeno » invece è assente nell'accesso simulato (Donaggio).

Le indagini del Donaggio sul comportamento della reazione in diverse condizioni di fatica muscolare (giuoco del calcio, corsa) hanno palesato che sforzi muscolari di una certa intensità e durata si accompagnano a positività

della reazione, la quale insorge in modo pronto *subito dopo lo sforzo compiuto; il fenomeno tende a scomparire ordinariamente dopo poche ore*, a differenza di quanto si osserva a seguito dell'attacco epilettico motorio.

Il Lambertini ha riscontrato il « fenomeno » nelle urine dei pugilatori dopo la partita e in quelle dei nuotatori dopo una o due ore di nuoto. Ulteriori dati sui fenomeno in condizioni di fatica sportiva sono stati pubblicati dal Cassinis, dal Gerin, dal Barbera, dal Tonini: sì che la reazione del Donaggio è stata considerata come « test » della fatica.

Nella gravidanza (Delfini) il « fenomeno d'ostacolo » insorge verso il quarto mese, cresce gradatamente d'intensità nei mesi successivi, raggiunge il massimo al nono mese e, a parto avvenuto, scompare generalmente in un lasso di tempo di due o tre mesi.

Il Tarabini ha riscontrato la presenza del « fenomeno » negli essudati e trasudati.

Il Lenzi ha trovato positività del fenomeno a seguito del pnemotorace terapeutico, constatando anche un parallelismo con la curva degli eosinofili ematici.

Fra le condizioni di malattia nervosa o mentale nelle quali il « fenomeno d'ostacolo » è decisamente negativo, ricordo il parkinsonismo encefalitico (Donaggio, Cristini), la demenza precoce compresa la forma catatonica (Delfini, Canziani, D'Ormea e Broggi), la paralisi progressiva e la tabe dorsale (Donaggio, Cortesi e Fattovich), alcune sindromi depressive e le frenastenie biopatica e cerebropatica all'infuori degli stati di eccitamento (Delfini, D'Ormea e Broggi).

Quanto all'origine del fenomeno, ricordo ciò che il Donaggio ha dimostrato riguardo al meccanismo della sua reazione.

Il Donaggio ha trovato i seguenti fatti: 1) Se l'orina o il liquido cefalo-rachidiano, che, filtrati sottoposti a ebullizione e filtrati di nuovo, presentano con la reazione il fenomeno d'ostacolo, sono mescolati con polvere di caolino, o di carbone animale, e la miscela è agitata a lungo e filtrata, e sulla parte filtrata si applica la reazione, si constata che *l'orina o il liquido cefalo-rachidiano hanno perduta la capacità di provocare il « fenomeno d'ostacolo »*; 2) Se l'orina o il liquido cefalo-rachidiano, che, filtrati, sottoposti alla ebullizione e filtrati di nuovo, presentano con la reazione il « fenomeno d'ostacolo » *sono sottoposti alla dialisi*, la parte che non attraversa la membrana, raccolta e ricondotta alle prime proporzioni, *conserva la proprietà di determinare il « fenomeno d'ostacolo »*; invece la parte che ha attraversato la membrana, ed è ricondotta alle prime proporzioni, *perde la capacità di provocare il « fenomeno d'ostacolo »*.

Tali fenomeni sono propri delle sostanze colloidali: perciò il Donaggio, sulla base dei dati d'osservazione, ha formulato l'ipotesi che nel meccanismo del fenomeno d'ostacolo abbia parte importante l'azione protettiva di colloidi. Cortesi e Fattovich, hanno confermato i risultati del Donaggio constatando il parallelismo tra le variazioni del fenomeno d'ostacolo e fenomeni propri di sostanze colloidali; e precisamente che « ad ogni variazione in senso di aumento del fenomeno d'ostacolo corrisponde una variazione in senso di diminuzione della tensione superficiale, e viceversa ad ogni diminuzione del primo corrisponde un aumento della seconda ». A risultati conformi sono giunti anche D'Ormea e Broggi nelle loro indagini sul compor-

tamento della curva del « fenomeno d'ostacolo » in rapporto al comportamento della curva della tensione superficiale dell'orina e del *liquor*.

* * *

Ho studiato la febbre da diatermia generale sotto il punto di vista della risposta dell'organismo saggiata con la reazione del Donaggio nella urina e nel liquido cefalo-rachidiano per la determinazione dell'esistenza o meno del « fenomeno d'ostacolo ».

I primi risultati in merito sono stati comunicati alla R. Accademia di Scienze di Modena nella seduta del 10 marzo 1933 e al XX Congresso della Società Italiana di Psichiatria di Siena I-IV ottobre di questo stesso anno. Qui riferisco più estesamente sull'argomento, anche sulla base di ulteriori ricerche.

La diatermia generale, proposta dal Donaggio, fin dal 1923 al Congresso della Società di Neurologia di Napoli, come mezzo di cura della paralisi progressiva, in quanto ingenera una febbre artificiale, fu applicata a questo scopo sopra tutto da Autori americani (Kash-Kinge, Edwin Coche, Neyman, Osborne, Bosch, ecc.) e in Europa per primo dal Cortesi.

Per le mie ricerche mi sono servito di un comune apparecchio di diatermia capace di sviluppare un'intensità massima di 3 Ampères, sufficiente all'indole della mia ricerca. Fra i metodi usualmente impiegati per la diatermia generale, ho preferito il metodo Bordier.

Tale metodo consiste, come è noto, nel collocare il malato seduto coi piedi appoggiati su una placca di piombo di 1/2 millimetro di spessore, posta su un cuscino morbido, in modo da permettere che la forma del piede venga a modellarsi sulla placca di metallo; altro cuscino, ricoperto da una larga lamina di piombo del medesimo spessore, viene posto sulle ginocchia del paziente, e vi si fa aderire la mano aperta e l'avambraccio di ciascun arto, distanziati l'uno dall'altro e disposti parallelamente.

I soggetti esaminati venivano sottoposti a saggi di applicazioni brevi che non oltrepassavano i 30 minuti primi, cercando di utilizzare la maggiore intensità che si poteva ricavare dall'apparecchio, raggiungendo nella stessa unità di tempo ed intensità di corrente una temperatura diversa da soggetto a soggetto, oscillante tra i 38 gradi e i 40°,2. In qualche raro caso, a seguito di applicazioni ugualmente brevi, come di sopra si è detto, non si è ottenuta temperatura febbrile.

Le urine venivano prelevate prima del trattamento; quando era possibile, durante l'applicazione diatermica; subito dopo, e a diverse successive distanze di tempo. Per il *liquor*, si è proceduto nei limiti consentiti da tale prelevamento.

Dalle mie ricerche risulta anzitutto che *la febbre artificiale da diatermia generale provoca nell'urina e nel liquor il « fenomeno d'ostacolo » del Donaggio*, il quale raggiunge cifre globali che variano da individuo a individuo, *mantenendosi ordinariamente al disotto dei valori ottenuti con altri mezzi piretogeni*. Il grado di positività ordinariamente si rinviene maggiore nelle urine che nel liquor, in qualche raro caso però mi è stato possibile osservare cifre globali del liquor maggiori di quelli delle urine.

Il fenomeno del Donaggio si presenta nella maggioranza dei casi nell'urina e nel liquor in coincidenza con l'esplosione della febbre artificiale, meno frequentemente subito dopo di questa.

Nelle condizioni sperimentate, cioè per applicazioni di breve durata *alla*

rapida caduta della temperatura febbrile corrisponde ordinariamente una pronta discesa del « fenomeno » senza oscillazioni fino alla negatività (figura 1).

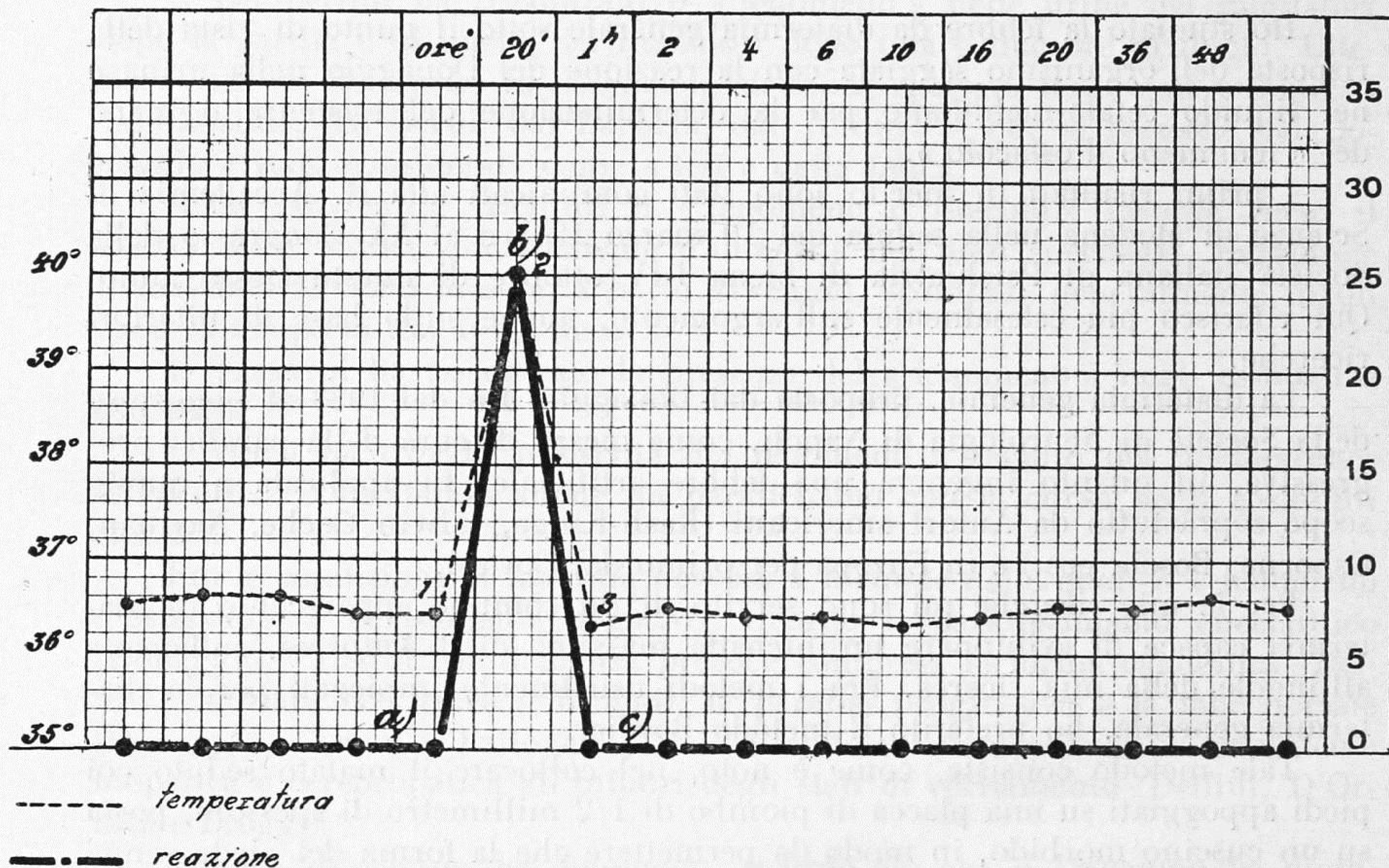


Fig. 1. — *a*) Prima dell'applicazione della diatermia generale il « fenomeno d'ostacolo nell'orina e negativo » (*a*): applicata la diatermia generale (per 20 minuti ') si nota una contemporanea insorgenza della febbre che sale a 39° (2) e del « fenomeno d'ostacolo » che raggiunge la cifra globale di 29 (*b*). Cessata l'applicazione il « fenomeno » scende rapidamente a zero (*c*) (temperatura, 36°,3 e si conserva negativo.

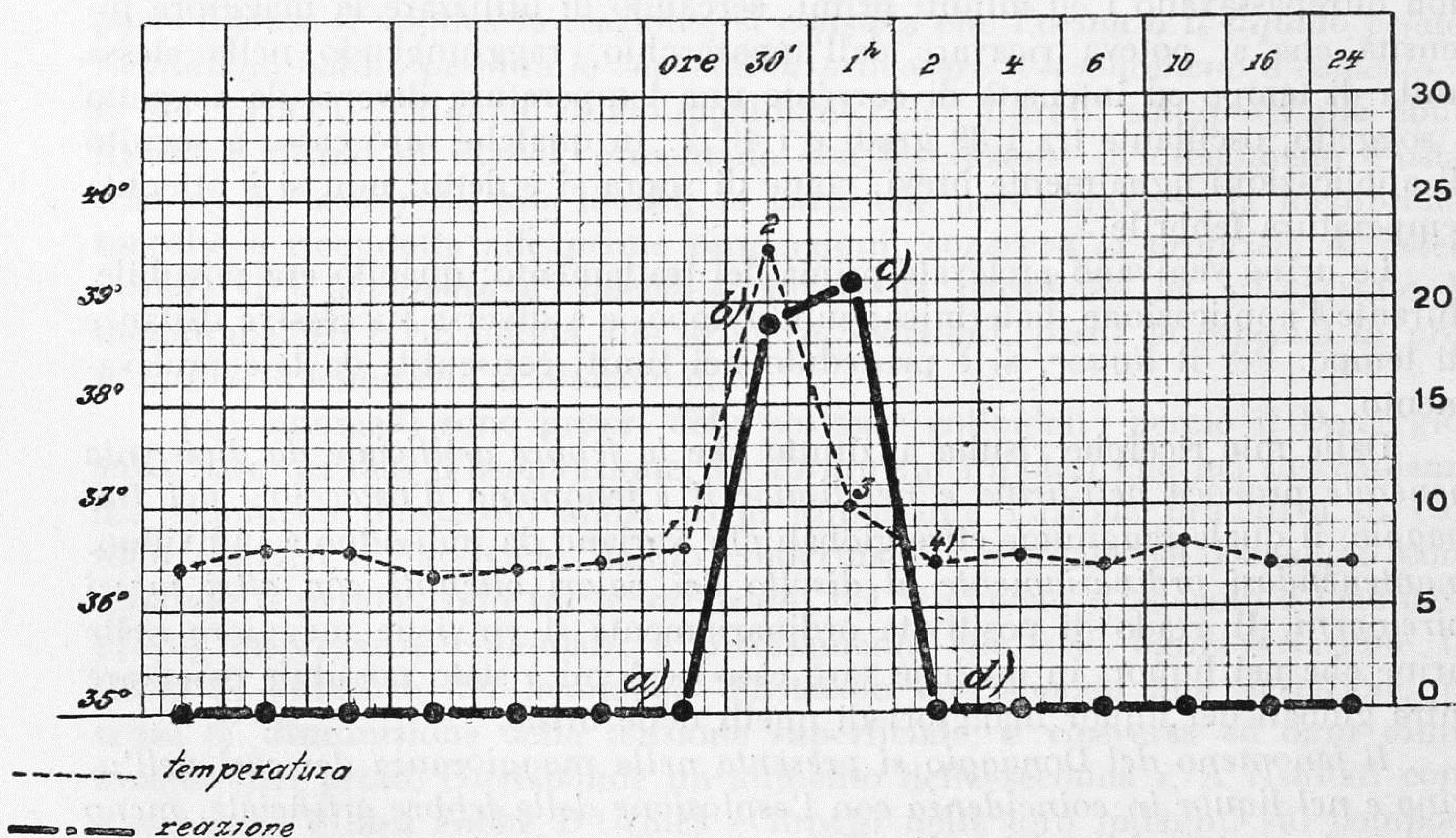


Fig. 2. — *a*) Prima dell'applicazione il « fenomeno d'ostacolo » nell'orina è: zero (*a*); dopo l'applicazione della diatermia generale per 30 m' si ha contemporaneamente insorgenza della febbre, che giunge a 39°5 (2) e del « fenomeno d'ostacolo » (19). Cessata l'applicazione, dopo un'ora il fenomeno diviene e permane negativo (temp. 36°,5).

Talora la caduta del fenomeno verso la negatività avviene dopo circa 2 ore (fig. 2 e 3).

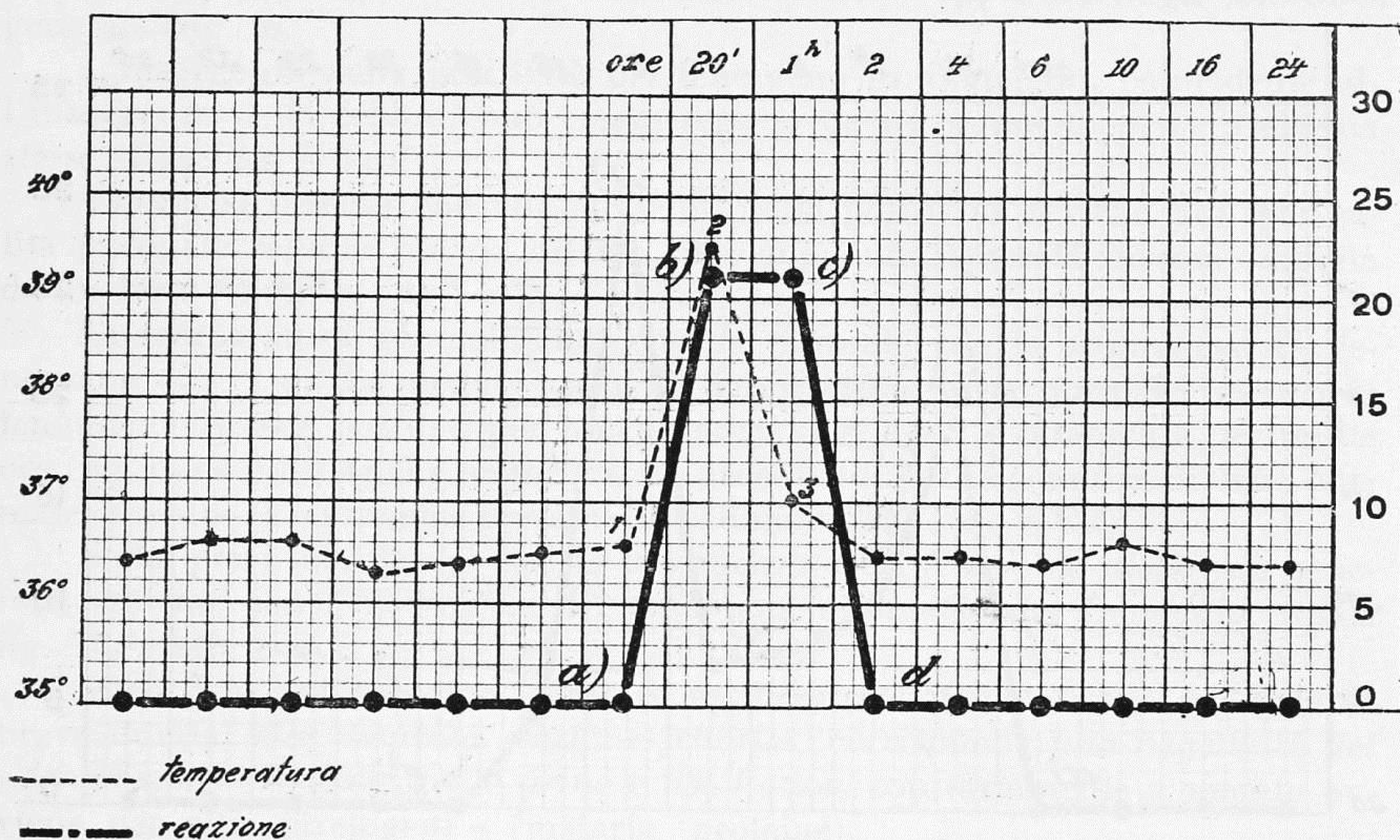


Fig. 3. — *a*) Prima dell'applicazione, il « fenomeno d'ostacolo » nell'orina è negativo (*a*): applicata la diatermia generale si nota contemporanea insorgenza della febbre, che giunge a 39°,6 (2), e del « fenomeno d'ostacolo » (B = 21). Cessata l'applicazione, il « fenomeno » dopo un'ora è ancora a 21 (*c*) (temperatura 37°); e in due ore discende a zero (temperatura 36°,4).

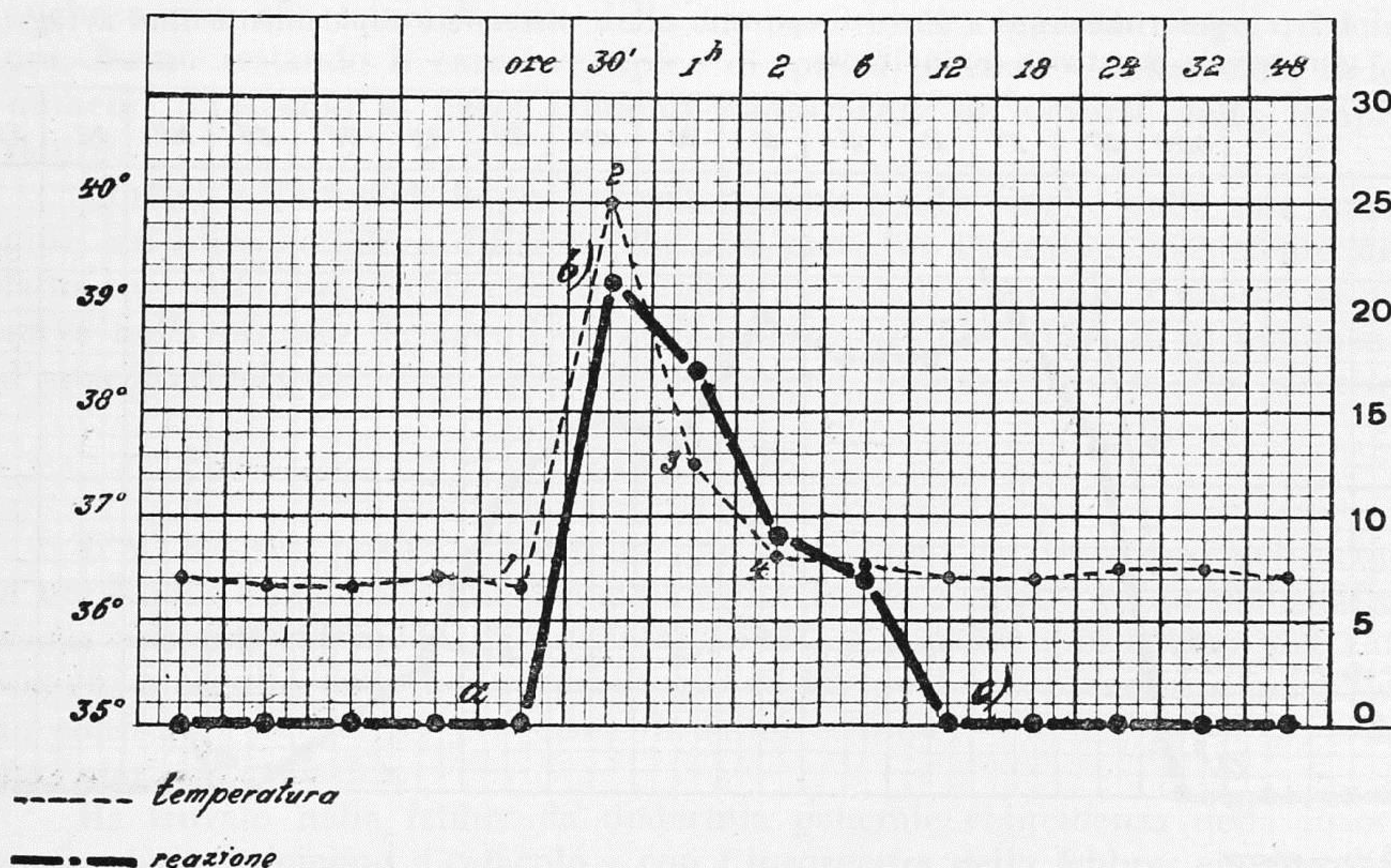


Fig. 4. — *a*) Prima dell'applicazione diatermica, il « fenomeno d'ostacolo » nell'orina è negativo (*a*); applicata la diatermia generale, (per 30 m') si ha contemporanea insorgenza del « fenomeno d'ostacolo », che raggiunge la cifra globale di 21 (*b*); e della temperatura, che sale a 40° (2). Cessata l'applicazione, il « fenomeno » scende in un'ora a 17 (temperatura 37°,5) e dopo 2 ore il « fenomeno » si abbassa ancora a 9 (temperatura 36°6); dopo sei ore il « fenomeno » è a 7, e in 12 ore diviene negativo.

Rara è la discesa del fenomeno alla negatività dopo maggior tempo (dopo 12-16 ore, fig. 4 e 5).

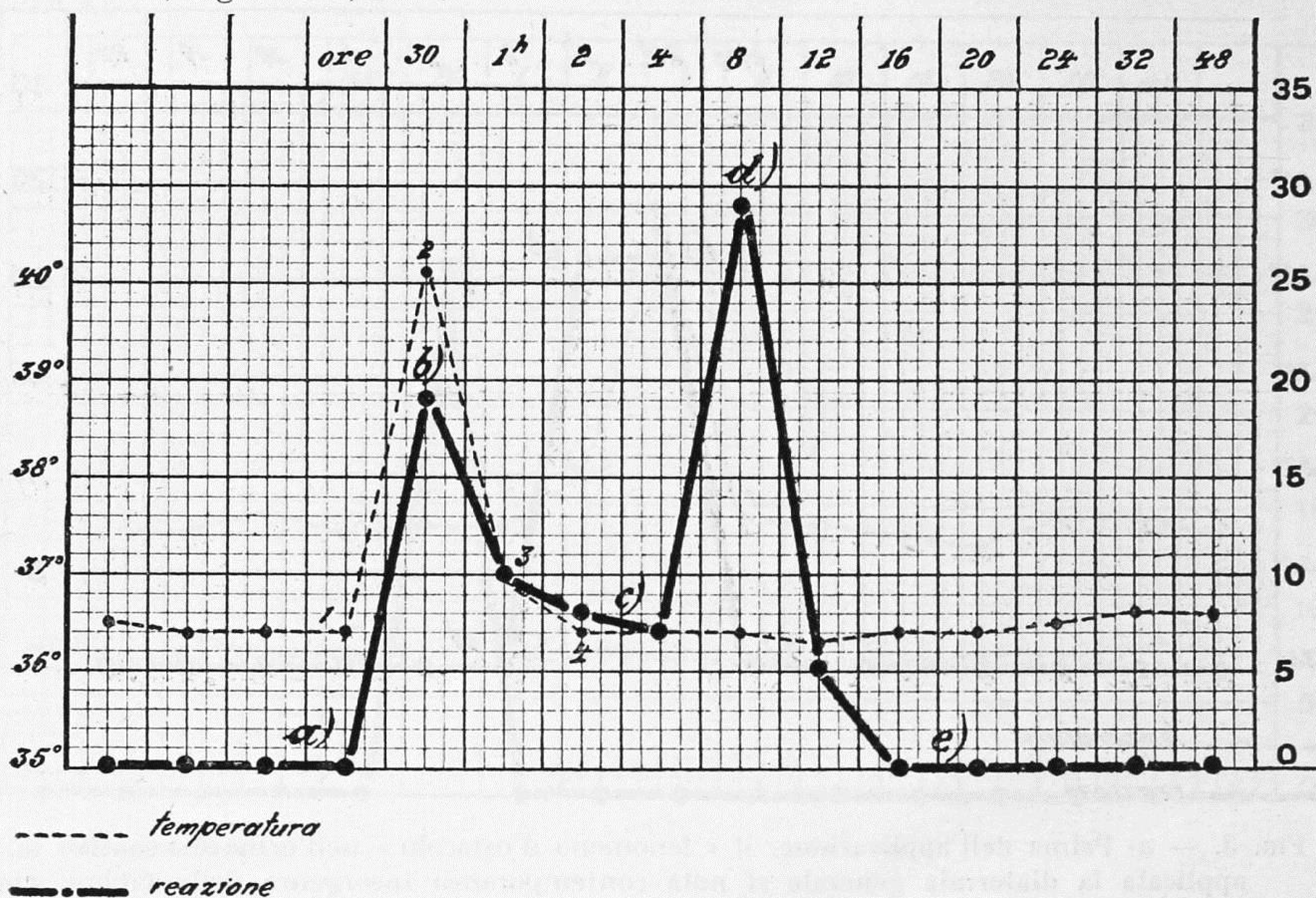


FIG. 5. — *a*) Prima dell'applicazione diatermica la temp. è a 36°,4 e il « fenomeno d'ostacolo » nell'orina è a zero (*a*). Dopo 30 minuti primi di applicazione, la temperatura sale a 40° e il « fenomeno » raggiunge la cifra globale di 19 (*b*), e dopo 4 ore discende a 7 (*c*), per rimbalzare a 29 (*d*) dopo otto ore e discendere rapidamente fino a raggiungere la negatività (*e*) in 16 ore.

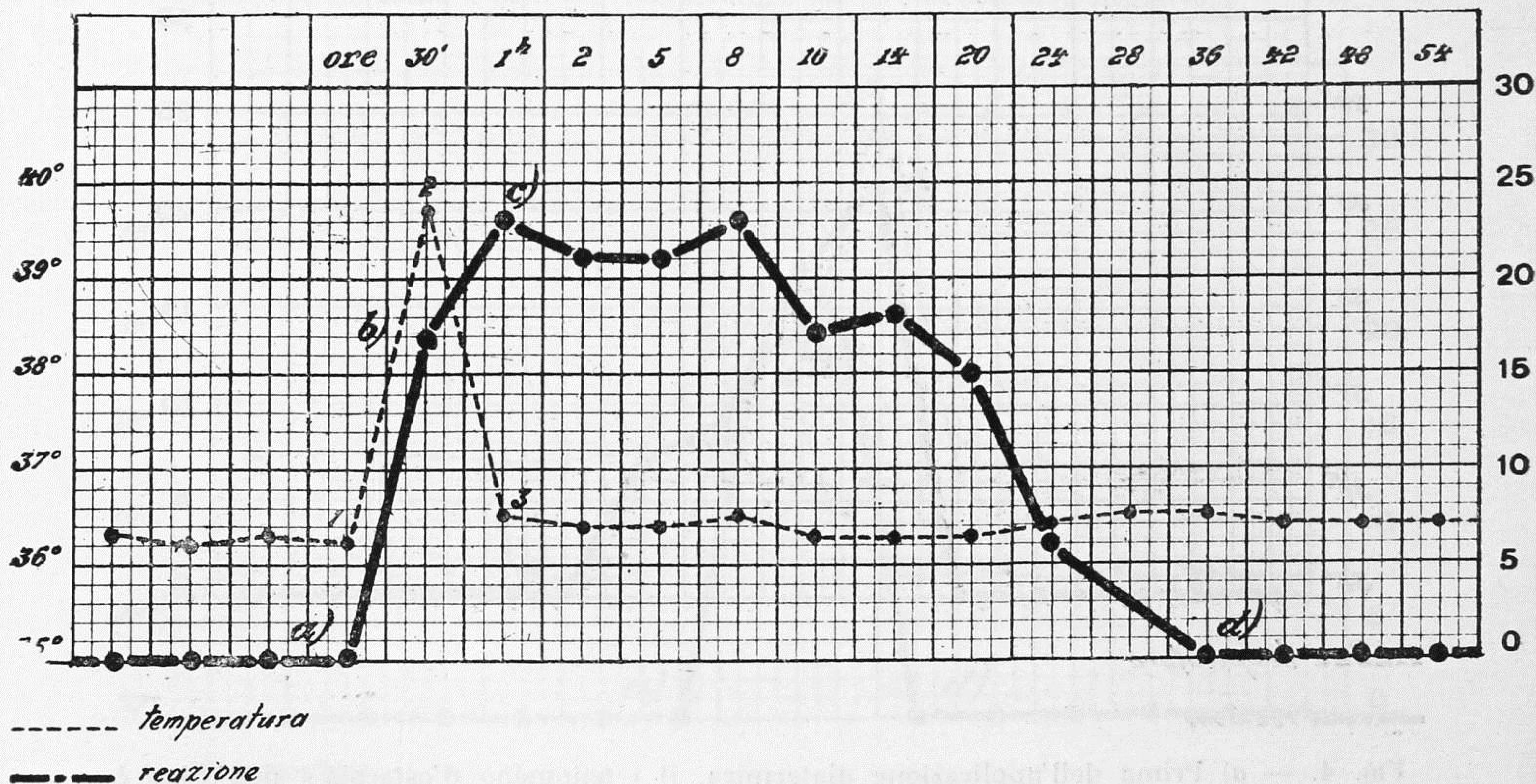


FIG 6. — *a*) Prima dell'applicazione della diatermia generale, il « fenomeno d'ostacolo » è negativo nell'orina (*a*). Dopo una applicazione di 30 minuti primi, si nota contemporanea insorgenza della febbre, che giunge a 39°,7 (2), e del « fenomeno d'ostacolo » che sale a 17. Cessata l'applicazione dopo un'ora il « fenomeno » sale a 23 (*c*), mentre la temperatura scende a 36°,5 (3). Il « fenomeno d'ostacolo » si mantiene positivo con lievi oscillazioni in più o in meno (temperatura 36°,3-36°,5) per scendere allo zero dopo 36 ore.

Eccezionalmente, la discesa del fenomeno alla negatività è apparsa dopo più di un giorno (a 36 ore di distanza dalla cessata applicazione di diatermia generale (fig. 6).

L'insorgenza della positività del fenomeno di Donaggio, coincidente all'insorgenza della febbre, può essere seguìta da un aumento della positività stessa (figg. 2-*a* e 6-*a*).

Talora, si osserva che tale aumento della positività avviene non per salita graduale seguìta poi da discesa, ma dopo una spiccata discesa, seguita da un forte *rimbalzo* (da 7 a 29, fig. 5-*a*).

La temperatura generalmente ritorna normale con la scomparsa del fenomeno (fig. 1-*a*). In qualche caso, la temperatura torna normale, mentre il fenomeno persiste positivo per breve tempo (fig. 4-*a*), o raramente per molte ore (fig. 5-*a* e 6-*a*). Anche, come è stato accennato, la temperatura diviene normale, mentre il fenomeno presenta un aumento (fig. 2-*a* e 6-*a*).

Nella quasi totalità dei casi la *insorgenza della febbre da diatermia generale coincide con l'insorgenza del fenomeno d'ostacolo del Donaggio*, (dalla fig. 1-*a* e alla 6-*a*).

Altro dato notevole: nel corso di applicazioni di diatermina generale di breve durata, *alla mancata reazione febbrile, corrisponde una negatività del « fenomeno d'ostacolo, nelle urine e nel liquor*, contrariamente a quanto avviene per altri piretogeni » (malaria, proteine).

I miei primi risultati hanno trovato conferma nelle ricerche di Cortesi e Fattovich, inserite in un loro pregevole lavoro. Questi Autori riferiscono: « Possiamo confermare che la curva del fenomeno d'ostacolo nella piressia diatermica si differenzia dalle altre piressie perchè accompagna l'elevarsi della temperatura ». Essi hanno anche constatato, come è risultato in parte anche a me, che talora l'acme della temperatura è raggiunto dopo qualche ora, fermo restando il carattere tipico di questa piressia — che, cioè, il fenomeno d'ostacolo si eleva contemporaneamente all'elevarsi della temperatura.

Cortesi e Fattovich hanno rilevato, come risulta anche dalle mie indagini, un altro carattere differenziale non privo di interesse, consistente nel fatto che nella piressia da diatermia generale, contrariamente a quanto si osserva nella piressia da agenti chimici o da infezioni artificiali, il fenomeno d'ostacolo rivela *un'azione più rapida ma meno intensa che nelle altre piressie*.

RIASSUNTO.

L'A. col suo lavoro « Ricerche con la reazione del Donaggio nell'urina e nel liquor colla diatermia generale », ha inteso rendersi conto delle differenze esistenti sul modo di presentarsi del « fenomeno d'ostacolo » del Donaggio a seguito della febbre provocata da fattore fisico (diatermia generale) in confronto alla febbre provocata da fattori chimici, vaccini, proteine, e da inoculazione malarica.

Ha trovato nella febbre da diatermia generale coincidenza della insorgenza del « fenomeno d'ostacolo » con l'insorgenza della febbre, ciò che differenzia la febbre da diatermia generale dalle altre febbri provocate da agenti chimici, vaccini, proteine (susseguenza dell'insorgere del « fenomeno d'ostacolo » all'insorgere della febbre), e da inoculazione malarica (precedenza dell'insorgere del « fenomeno d'ostacolo » all'insorgere della febbre).

Riassumendo, l'insorgenza del « fenomeno d'ostacolo » nella febbre artificiale da diatermia generale, *si verifica in forma diversa da quelle fin quì osservate* e poste in luce dal Donaggio, e confermate da numerosi autori nelle febbri da cure piretogene. Mentre, infatti, *nella piretoterapia da proteine, da vaccini e da sostanze chimiche il « fenomeno d'ostacolo » è successivo alla febbre* (Donaggio); mentre *nella inoculazione malarica tale fenomeno precede l'insorgenza degli attacchi febbrili* (Donaggio): *nella diatermia generale invece, l'insorgenza del « fenomeno d'ostacolo » coincide con l'insorgenza della febbre.*

BIBLIOGRAFIA.

Barbera. *Sul « fenomeno d'ostacolo » del Donaggio.* Atti del Congresso internazionale di Medicina sportiva. Torino, settembre, 1933. Roma, Società poligrafica italiana, 1934.

Canziani G. *Ricerche con la « reazione d'ostacolo » del Donaggio.* XX Congresso della Soc. Ital. di Psichiatria. Siena 1-4 ottobre, 1933

Canziani G. e Longo V. *Sul « fenomeno d'ostacolo » di Donaggio nelle urine e nel liquor di neuro e psicopatici.* Boll. Soc. It. di Biol. Sperimentale, vol. VIII, fasc. 8, 1933.

Cassinis U. *Rendimento lavorativo con alimentazione ricca di proteine vegetali ed animali.* Congresso internazionale di medicina sportiva. Torino, settembre 1933. Roma, Società poligrafica italiana 1934.

Celotti A. *Sul comportamento del « fenomeno d'ostacolo » in diverse condizioni patologiche.* L'Ospedale Maggiore, 1933, vol. XXI, fasc. 9, pag. 535.

Cortesi e Fattovich. *Il « fenomeno d'ostacolo » di Donaggio nelle piressie provocate, con particolare riguardo alla piressia diatermica.* XX Congresso della Soc. Ital. di Psichiatria. Siena, 1-4 ottobre, 1933.

Id. Id. *Ricerche sul « fenomeno d'ostacolo » di Donaggio. Meccanismo fisico-chimico e significato biologico del fenomeno.* Rivista di neurologia, anno VI, fasc. VI, dic. 1933.

Cristini R. *Prime osservazioni sul « fenomeno d'ostacolo » del Donaggio.* XX Congresso della Soc. Ital. di Psichiatria. Siena, 1-4 ottobre 1933.

Delfini C. *Ricerche con la reazione Donaggio sull'orina nella demenza precoce e in altre forme di malattie mentali.* Ibid., 1933. (V. anche comunic. alla R. Accademia di Scienze in Modena, seduta del 26 maggio 1933).

Id. *Ricerche con la reazione Donaggio sull'orina e sul liquor nella diatermia generale.* Ibid., 1933.

Id. *Ricerche con la reazione Donaggio sull'orina nella gravidanza.* Ibid. (V. anche comunic. alla R. Accademia di Scienze in Modena, seduta del 26 maggio 1933).

Donaggio A. *Nota preventiva su di una reazione sul liquido cefalo-rachidiano e sulle orine.* Seduta 29 gennaio 1931. Atti della R. Accademia di Scienze, Lettere ed Arti in Modena, serie IV, vol. III.

Id. *Stato di male epilettico e curva di una speciale reazione dell'orina.* Seduta, 29 giugno 1931. Ibid.

Id. *Comportamento di una speciale reazione dell'orina nell'epilessia motoria.* Seduta, 4 maggio 1932. Atti della R. Accademia di Scienze; Lettere ed Arti in Modena, serie IV, vol. IV.

Id. *Sull'esistenza e sull comportamento di un « fenomeno di ostacolo » prodotto o aumentato dall'orina e dal liquido cefalo-rachidiano in condizioni diverse.* IX Congresso della Soc. Ital. di Neurologia, Modena, 5-8 ottobre 1932, X. Rivista di Neurologia, febbraio 1933 e Rivista di patol. nervosa e mentale, fasc. I, 1934.

Id. *Ulteriori dati sulla determinazione dell'esistenza e del comportamento di un « fenomeno d'ostacolo » da parte dell'orina e del liquido cefalo-rachidiano umani in condizioni diverse.* Rivista di Neurologia, febbraio 1933.

Id. *Un phénomène particulier (« phénomène d'obstacle ») provoqué par l'urine et le liquide céphalo-rachidien dans des conditions diverses*: procédé pour sa démonstration. Com. alla « Société de Neurologie » di Parigi, seduta del 1° giugno 1933. Revue neurologique, n. 1, luglio 1933: aggiunta alla seduta del 6 luglio 1933.

Id. *Alcune indagini sulla fatica a mezzo di una reazione diretta a determinare la capacità o meno nell'orina di produrre un particolare fenomeno (fenomeno d'ostacolo).*

Seduta 1° luglio 1933. Bollettino della Soc. Ital. di Biolog. Sperim., Sez. di Modena, vol. VIII, fasc. 8, 1933.

Id. *Grafiche del decorso del « fenomeno d'ostacolo » ingenerato dall'orina e dal liquido cefalo-rachidiano in diverse condizioni di febbre provocata.* Seduta, 10 luglio 1933. Ibid., vol. VIII, fasc. 6, 1933.

Id. *Nouvelles recherches avec ma réaction pour la détermination de l'existence d'un phénomene particuelier (phénomène d'obslacle) dans l'urine et le liquide céphalo-rachidien.* Revue nerologique, 5 novembre 1933.

Id. *Un « saggio » della fatica sportiva, a mezzo dell'indagine nell'orina su di un particolare « fenomeno d'ostacolo ».* Congresso internazionale di medicina sportiva. Torino, settembre 1933 .

D'Ormea e Broggi. *Sulla « reazione d'ostacolo » di Donaggio nelle urine e nel l.c.r. dei malati di mente.* Ibid., 1933. (V. anche « Rassegna di studi psicologico), fasc. I, vol. XXIII, 1934.

Gerin C. *Ricerche sul « fenomeno d'oslacolo » del Donaggio nella fatica.* Atti del Congresso internazionale di medicina sportiva. Torino, settembre 1933. Roma, Società poligrafica italiana, 1934.

Lenzi M. *Il fenomeno d'ostacolo nel pneumotorace terapeutico.* Com. alla Soc. di biologia sperimentale, sez. di Modena, 15 giugno 1934.

Nai D. *La reazione del Donaggio.* Biochimica e terapia sperimentale, n. 1, 1934.

Nobile A. *Ricerche con la « reazione d'ostacolo » del Donaggio.* XX. Congresso della Soc. Italiana di Psichiatria, Siena, 1933.

Olmi G. *Sulla reazione d'ostacolo di Donaggio nelle urine.* XX Congresso della Società Italiana di Psichiatria. Siena, 1-4 ottobre 1933.

Padovani e Bertaglia. *Il « fenomeno d'ostacolo » di Donaggio in alcune malattie mentali.* Ibid., 1933.

Padovani e Lupi. *Controprove biologico-chimiche sul « fenomeno d'ostacolo » di Donaggio.* Ibid., 1933.

Pasqualini R. *La reazione di Donaggio nella febbre provocata.* Rivista di patologia nervosa e mentale, gennaio-febbraio, 1934.

Penta P. *La reazione del Donaggio.* Riforma medica, n. 46, 1933

Perrier. *Ricerche con la reazione Donaggio nell'epilessia motoria.* XX Congresso della Società Italiana di Psichiatria. Siena, 1-4 ottobre, 1933.

Rieti. *Contributo alla reazione d'ostacolo di Donaggio.* Ibid., 1933.

Tarabini A. *Prime indagini sul comportamento del « fenomeno d'ostacolo » con la reazione Donaggio nei trasudati.* R. Accademia di Scienze in Modena, 10 marzo 1933.

Id. *Comportamento della reazione Donaggio nell'orina in rapporto all'azione di alcuni ipnotici.* XX Congresso della Società Italiana di Psichiatria. Siena 1-4 ottobre 1933.

Trambusti A. *Su di una nuova reazione dell'urina e del liquido cefalo-rachidiano.* Rinnovamento medico, n. 6, novembre-dicembre 1933.

Tonini L. *Il « fenomeno d'ostacolo » del Donaggio nelle orine dopo la fatica sportiva.* Atti del Congresso internazionale di Medicina sportiva. Torino, settembre 1933, vedi anche Bollettino della Società Italiana di Biologia sperimentale, fasc. 6, 1933.

V.

Istituto di Patologia Chirurgica della R. Università di Parma
Direttore: Prof. R. Brancati

Il pH nel succo gastrico degli ulcerosi gastro-duodenali

Dott. Giovanni Selvaggi, aiuto volontario.

La conoscenza, nelle affezioni gastro-duodenali, delle peculiarità fisico-chimiche del succo gastrico, costituisce un dato semeiologico di notevole importanza, da prendersi in considerazione, allorchè si vuole valutare lo stato funzionale secretorio dello stomaco.

Fisiologicamente il succo gastrico, allo stato nascente, è di un'acidità abbastanza costante, dovuta all'acido cloridrico; e la sua secrezione avviene abitualmente per effetto di determinati stimoli, connessi, da una parte, all'ingestione di alimenti, dall'altra, alla presenza di essi nello stomaco. L'alimentazione provoca la secrezione di una quantità corrispondente di succo gastrico che, in condizioni normali, si arresta, dopo la completa saturazione delle albumine. Se mancano gli stimoli adeguati la mucosa gastrica non secerne, e, lo stomaco digiuno non contiene normalmente succo acido.

Le deviazioni dalla norma secretiva fisiologica suaccennata devono interpretarsi pertanto come anomalie, delle quali alcune, praticamente, trovano la loro rispondenza in tre classificazioni cliniche ben distinte: iperacidità, ipoacidità, anacidità.

Così, se in risposta ad un determinato stimolo viene prodotto acido cloridrico, e l'acidità aumenta abnormemente, o la quantità di secreto oltrepassa la misura normale senza un proporzionale aumento della sua acidità, parliamo rispettivamente di iperacidità, ipercloridria o di ipersecrezione digestiva. Talora lo stomaco, indipendentemente dagli stimoli normali, secerne senza interruzione anche a digiuno; si tratta allora di ipersecrezione continua.

Nei casi in cui la secrezione gastrica è invece diminuita, ed in risposta ad un determinato stimolo viene secreto poco o niente succo, parliamo di ipoacidità, ipocloridria oppure di anacidità, achilia.

Tali disordini secretivi, che non rappresentano entità morbose a sè, ma sono comuni a molte affezioni gastriche organiche o funzionali, e talora anche ad alterazioni dello stato generale (anemie perniciose ecc.), se riguardati e studiati nella loro intima essenza possono spesso darci degli utili indirizzi diagnostici di sede e principalmente di natura delle lesioni gastroduodenali.

In questi ultimi tempi, però, l'esame radiologico è venuto acquistando una tale importanza che molti considerano d'interesse addirittura trascurabile l'esame chimico del succo gastrico. Senza essere così assoluti noi consideriamo ancora lo studio del chimismo gastrico una delle indagini di laboratorio necessaria per approfondire una diagnosi, per istituire una terapia dietetico-chimica e talora per valutare l'opportunità di taluni interventi operativi. Così, se in determinate ulcere gastro-duodenali semplici e a scarsa reazione

sierosa, con chimismo gastrico non iperacido, possiamo essere autorizzati a praticare interventi palliativi gastro-enterostomici puri, crediamo di non esserlo invece in quei casi di ulcere che si accompagnano ad ipercloridria e per le quali la nostra condotta chirurgica dovrà essere prevalentemente e compatibilmente demolitiva, resezionista, perchè, riducendo la superficie acida secernente, evitiamo, quasi sempre, la possibile riproduzione di ulcere in sede anastomotica o intragastrica.

Uno degli elementi di maggiore importanza nell'esame del succo gastrico è rappresentato quindi dal suo contenuto acido, per le considerazioni diagnostiche e terapeutiche mediche o chirurgiche che da esso si possono ricavare.

Il metodo corrente di ricerca e di valutazione qualitativa e quantitativa dell'acidità gastrica è rappresentato da quello titrimetrico mercè la neutralizzazione con soda caustica. (Metodo di Topfer). Ma, oltre che titolimetricamente, la conoscenza dello stato di acidità del succo gastrico può essere ottenuta mediante l'elettrometria dei suoi idrogenioni.

L'importanza clinica di tale metodo di ricerca è stata asserita e comprovata da taluni Autori (Michaelis e Davidsohn, Foà, Tangl, Lanz, Ponticaccia e Lucchesi, Porges e Kautheil, Torri ecc.); mentre altri ne negano la pratica utilità per la complessità dello strumentario necessario, per l'impiego di tempo non indifferente, per i risultati conclusivi pressochè simili a quelli titrimetrici (Allaria, Salge, Schakwitz, Greppi).

Colla determinazione della concentrazione idrogenionica del succo gastrico noi riusciamo a misurare direttamente « l'acidità attuale » vale a dire la quantità degli idrogenioni liberi, presenti in un certo momento nel succo gastrico; a calcolare indirettamente, mercè rapporti colle determinazioni titrimetriche, « l'acidità potenziale » cioè la quantità di idrogenioni fissati dalle sostanze capaci di legarsi cogli acidi, ma che possono ritornare nuovamente liberi e attivi quando l'equilibrio di dissociazione si rompe in conseguenza di un processo di idrolisi; e infine « l'acidità totale vera » che è la somma della prima e della seconda acidità, vale a dire la quantità complessiva di ioni liberi e indissociati. L'acidità potenziale è uguale quindi alla differenza tra acidità attuale e acidità totale. Ma la vera acidità del succo gastrico è « l'acidità attuale » detta anche « acidità attiva di Sahli ». È noto che la forza digestiva di un succo raggiunge il suo optimum in una determinata zona di acidità attuale. Ciò è stato dimostrato, per l'attività di parecchi fermenti, da Sörensen e poi confermato da Michaelis e Müller. Secondo Sörensen, per la pepsina, l'optimum di reazione attuale — è tra pH 1,50 — pH 2,00 corrispondenti a circa 0,376-1,200‰ di HCl. Nella iperacidità infatti, venendo il valore optimum spesso oltrepassato, si ha distruzione della pepsina con conseguente insufficienza o assenza della digestione peptica.

L'acidità totale che, come abbiamo detto, rappresenta la quantità complessiva di ioni liberi e indissociati, è, nei succhi gastrici provenienti da pasti poveri di sostanze proteiche pressochè simile all'acidità attuale, data la scarsezza di sostanze albuminoidee capaci di legarsi cogli acidi; mentre nei pasti ricchi di tali sostanze, per l'abbondanza dei legami acido-proteici l'acidità anzidetta supera di molto l'attuale. Ne scaturisce, come logica conseguenza, che l' « acidità potenziale » è minima nei pasti poveri di sostanze proteiche e raggiunge valori elevati invece in quelli ricchi delle sostanze anzidette.

Nelle ulcere gastro-duodenali, per le cognizioni ormai acquisite dai risul-

tati titrimetrici, il succo gastrico si presenta abitualmente con un'acidità superiore alla norma, la quale, per le ulcere duodenali, è in genere lievemente più elevata di quella delle ulcere gastriche.

Kaufteil e Porges nel 1925 studiando in molti gastro-pazienti la concentrazione ionica del succo gastrico, dopo pasto di prova, vennero alla conclusione « che in un'ulcera duodenale attiva e non complicata da stenosi è presente un'iperacidità di alto grado che può venire considerata come caratteristica dell'ulcera duodenale e può essere utilizzata nella diagnosi di questa malattia. Una iperacidità di alto grado (pH inferiore a 1,3) parla per un'ulcera duodenale; un'acidità normale o una subacidità, rende inverosimile l'esistenza di un'ulcera duodenale attiva e non complicata ».

Analogamente Torri, con ulteriori ricerche, giudica verosimile il supposto di Kaufteil e Porges e afferma che la determinazione del pH nel succo gastrico, dopo pasto di prova di Ewald-Boas, è un mezzo diagnostico prezioso per la dimostrazione dell'ulcera duodenale. Anch'egli ammette che un pH di 1,1 - 1,2 è probativo per l'ulcera duodenale, mentre un'acidità normale od una subacidità rende inverosimile la presenza di un'ulcera attiva e non complicata (da stenosi); e aggiungere altresì che un'acidità normale ed una subacidità, in casi radiologicamente sicuri di ulcera duodenale, rendono questa sospetta di stenosi. Tale comportamento dell'acidità nelle ulceri stenosanti sarebbe dovuto all'azione del succo gastrico, che con la sua ritenzione prolungata nello stomaco altera la mucosa ventricolare, specie quella del corpo, cosicchè le ghiandole non possono più fornire, come prima, le grandi quantità di succo iperacido.

Il valore quasi patognomonico di ulcera duodenale dato all'indice potenziometrico inferiore a pH 1,2 del succo gastrico (Kaufteil, Porges, Torri) mi ha spinto ad intraprendere delle ricerche: sulla concentrazione idrogenionica del succo gastrico di individui normali ed ulcerosi gastrici e duodenali con o senza stenosi; sul rapporto esistente fra determinazioni titrimetriche e potenziometriche di tali succhi; ed infine sul comportamento della concentrazione idrogenionica del plasma sanguigno di tali pazienti prima e dopo la secrezione gastrica.

Le mie osservazioni riguardano quattro gruppi di individui: uno (Gruppo A.) costituito da 15 normali, o comunque non gastro-pazienti, di varia età e sesso, a scopo di controllo; un secondo (Gruppo B.) da 4 ulcerosi gastrici; un terzo (Gruppo C.) da 15 ulcerosi duodenali semplici; un quarto (Gruppo D.) da 5 pazienti con ulcere duodenali stenosanti.

Per stimolare la secrezione gastrica, anzichè servirmi dei comuni pasti di prova, che, per quanto omogeni e ben dosati, contengono una quantità di sostanze capaci di fissare l'acido cloridrico libero e formare spesso prodotti di digestione, che possono alla lor volta diventare fissatori dell'acido anzidetto, ho usato l'istamina, mediante la quale si ottiene succo gastrico puro, che, dato lo scarso contenuto di sostanze proteiche, si presta assai bene per le determinazioni potenziometriche della sua concentrazione idrogenionica.

L'applicazione di tale composto chimico, nella Clinica, risale al 1922, per opera di Carnot e Libert i quali, dopo un'iniezione di 1 cc. di istamina all'1‰, videro comparire un'abbondante secrezione di succo gastrico. Da allora il metodo è stato utilizzato largamente (Fonseca e De-Carvalho, Torchiani ecc.) e in Italia, per opera del Brancati, ne sono stati messi in rilievo i pregi e taluni errori di interpretazione qualora non venga considerato che l'istamina produce una acidità di circa 30 gradi per cento superiore a quella otte-

nuta coi comuni pasti di prova. Tenendo conto dell'anzidetto indice di « acidità tara » l'uso dell'istamina è da consigliarsi perchè dà valori effettivi, costanti, che mostrano lo stato reale secretivo dell'organo, mentre fornisce un succo puro sul quale si possono praticare ricerche citologiche, batteriologiche, biochimiche.

Nei nostri pazienti, per l'estrazione del succo gastrico abbiamo usato la tecnica della ricerca frazionata mediante introduzione della sondina di Rehfuss.

Previo prelevamento a digiuno di 4 cc. di sangue, aspirato al riparo dall'aria, sotto olio di paraffina, da servire per la determinazione potenziometrica del pH del plasma, si vuotava lo stomaco e quindi si praticava una iniezione sottocutanea di 1 mmgr. di istamina. Dopo 15 minuti dall'iniezione si iniziava la prima estrazione di tutto il succo gastrico formatosi e così procedevamo, di quarto d'ora in quarto d'ora, fino alla scomparsa del periodo secretivo, che coincide, in genere, col 75° minuto. Ultimata la secrezione ed estratta la sondina riprelevavo, sempre al riparo dall'aria, altri 4 cc. di sangue, da servirmi per una seconda determinazione potenziometrica del pH. Le ricerche elettrometriche del plasma sanguigno, prima e dopo la secrezione istaminica, hanno avuto lo scopo di saggiare le eventuali modificazioni dell'alcalinità sanguigna in rapporto alla secrezione gastrica. Il succo gastrico estratto, veniva filtrato e sottoposto rapidamente all'esame titrimetrico e potenziometrico, onde evitare che eventuali processi di idrolisi, dovuti alle sostanze organiche vitali o meno, intrinseche od estrinseche al succo gastrico, ne modificassero l'acidità per la messa in libertà di idrogenioni dalle frazioni di molecole non dissociate.

La determinazione titrimetrica dell'HCl e dell'acidità totale è stata eseguita col metodo di Topfer scandagliando con la carta di Rosso-congo la scomparsa dell'HCl mediante aggiunta, goccia a goccia, di soda N/10 la cui stabilità veniva, volta a volta, preventivamente saggiata con una soluzione stabile di acido solforico N/10 ed, eventualmente, riportata al suo primitivo valore. Le due acidità sono state espresse sia in cc., che rappresentano il quantitativo di soluzione N/10 di soda occorrente per neutralizzare 100 dei vari componenti acidi del succo in esame, e in grammi che rappresentano l'acidità totale o attuale per mille di succo.

La determinazione della concentrazione idrogenionica del succo gastrico è stata eseguita a temperatura costante di 20°, mediante misurazioni col potenziometro. Non abbiamo adoperato l'elettrodo a idrogeno perchè le sostanze albuminose (albumina, cellule di sfaldamento, sangue ecc.) fissandosi ed aderendo al platino provocano una variazione di potenziale che si traduce con valori inesatti; mentre hanno risposto bene gli elettrodi a chinidrone che, per i liquidi organici, a pH non superiore ad 8, sono i più adatti e quelli che danno valori potenziometrici attendibili.

Per ogni singolo caso abbiamo costruito due grafiche; una degli indici titrimetrici, l'altra di quelli potenziometrici e, di ciascuna, abbiamo preso gli apici delle curve riguardanti l'acidità attuale, la totale, la potenziale. Lo studio analitico, particolareggiato dai valori ottenuti è stato raccolto nelle sottostanti tabelle.

Per le determinazioni potenziometriche del pH del plasma sanguigno, mettendomi per tutti i casi nelle identiche condizioni di temperatura (38°), tempo, durata ecc., ho usato la tecnica abituale da me esposta in altre ricerche.

Gruppo A -

Numero progressivo	COGNOME E NOME	pH del sangue prima la secrezione	pH del sangue dopo la secrezione	Succo gastrico a digiuno pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	dopo 15′ pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1	A. Dolores a. 16	7 12	7 11	1 94	10 0 36°/oo	34 1 23°/oo	24 0 87°/oo	1 51	34 1 24°/oo	50 1 82°/oo	16 0 58°/oo
2	S. Teresa a. 44	7 17	7 13	4 19	0	30 1 09°/oo	30 1 09°/oo	3 27	0	38 1 38°/oo	38 1 38°/oo
3	D. Giuseppe a. 26	7 10	7 09	3 20	0	16 0 58°/oo	16 0 58°/oo	1 48	44 1 60°/oo	60 2 18°/oo	16 0 58°/oo
4	C. Agide a. 20	7 26	7 20	1 62	33 1 20°/oo	55 2°/oo	22 0 80°/oo	1 33	51 1 86°/oo	68 2 48°/oo	17 0 62°/oo
5	F. Mario a. 16	7 33	7 28	7 35	0	4 0 14°/oo	4 0 14°/oo	2 28	1 0 03°/oo	17 0 61°/oo	16 0 58°/oo
6	S. Nello a. 29	7 02	7 00	4 34	0	14 0 51°/oo	14 0 51°/oo	2 53	7 0 25°/oo	17 0 61°/oo	10 0 36°/oo
7	C. Arnaldo a. 43	7 15	7 15	1 20	59 2 15°/oo	75 2 73°/oo	16 0 58°/oo	1 05	84 3 06°/oo	97 3 53°/oo	13 0 47°/oo
8	S. Giovanni a. 45	7 26	7 19	7 16	0	6 0 21°/oo	6 0 21°/oo	1 60	49 1 78°/oo	65 2 36°/oo	16 0 58°/oo
9	B. Italo a. 53	7 18	7 18	3 61	0	28 1 02°/oo	28 1 02°/oo	2 30	6 0 21°/oo	38 1 37°/oo	32 1 16°/oo
10	A. Gino a. 47	7 33	7 29	1 40	50 1 82°/oo	70 2 55°/oo	20 0 73°/oo	1 20	56 2 04°/oo	79 2 87°/oo	23 0 83°/oo
11	C. Margherita a. 62	7 20	7 18	5 00	0	40 1 46°/oo	40 1 46°/oo	2 58	10 0 36°/oo	42 1 52°/oo	32 1 16°/oo
12	P. Teresa a. 46	7 15	7 10	1 62	27 0 98°/oo	75 2 73°/oo	48 1 75°/oo	1 37	46 1 67°/oo	84 3 05°/oo	38 1 38°/oo
13	A. Alberto a. 53	0	0	6 24	0	19 0 69°/oo	19 0 69°/oo	7 58	0	2 0 07°/oo	2 0 07°/oo
14	M. Ludovico a. 49	0	0	8 00	0	0	0	7 99	0	0	0

Gruppo B -

Numero progressivo	COGNOME E NOME	pH del sangue prima la secrezione	pH del sangue dopo la secrezione	Succo gastrico a digiuno pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	dopo 15′ pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1	A. Maria a. 36	7 30	7 23	3 51	4 0 14°/oo	40 1 45°/oo	36 1 31°/oo	5 67	6 0 21°/oo	55 1 99°/oo	49 1 78°/oo
2	S. Amedeo a. 50	7 00	6 99	1 95	17 0 62°/oo	40 1 45°/oo	23 0 83°/oo	1 79	20 0 73°/oo	41 1 49°/oo	21 0 76°/oo
3	F. Lucio a. 30	7 28	7 21	1 52	55 2 00°/oo	66 2 40°/oo	11 0 40°/oo	1 03	98 3 57°/oo	110 4 00°/oo	12 0 43°/oo
4	T. Narciso a. 32	7 10	7 00	0	0	0	0	2 20	4 0 14°/oo	34 1 23°/oo	30 1 09°/oo

(individui normali)

TABELLA 1

dopo 30'				dopo 45'				dopo 60'				dopo 75'			
pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH a 20°	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1 12	66 2 40‰	80 2 91‰	14 0 51‰	1 10	80 2 92‰	98 3 57‰	18 0 65‰	1 09	82 2 99‰	98 3 57‰	16 0 58‰	1 13	73 2 66‰	88 3 20‰	15 0 54‰
2 54	10 0 36‰	42 1 52‰	32 1 16‰	3 13	8 0 29‰	41 1 49‰	33 1 20‰	3 10	5 0 18‰	34 1 23‰	29 1 05‰	3 16	0	35 1 27‰	35 1 27‰
1 22	68 2 48‰	85 3 10‰	17 0 62‰	1 25	59 2 15‰	76 2 77‰	17 0 62‰	1 48	40 1 46‰	61 2 22‰	21 0 76‰				
1 23	56 2 04‰	79 2 87‰	23 0 83‰	1 35	46 1 67‰	63 2 29‰	17 0 62‰	1 42	47 1 71‰	67 2 44‰	20 0 73‰	1 99	8 0 29‰	27 0 98‰	19 0 69‰
1 82	13 0 47‰	29 1 05‰	16 0 58‰	2 35	3 0 10‰	15 0 53‰	12 0 43‰	4 10	0	9 0 32‰	9 0 32‰	6 73	0	5 0 18‰	5 0 18‰
1 80	33 1 20‰	50 1 82‰	17 0 62‰	1 71	30 1 09‰	47 1 71‰	17 0 62‰	5 34	0	10 0 36‰	10 0 36‰				
1 00	96 3 50‰	107 3 90‰	11 0 40‰	1 09	80 2 92‰	93 3 39‰	13 0 47‰	1 16	73 2 66‰	81 2 95‰	8 0 29‰	1 44	40 1 46‰	54 1 97‰	14 0 51‰
1 42	58 2 11‰	85 3 09‰	27 0 98‰	1 33	70 2 55‰	95 3 46‰	25 0 91‰	1 80	35 1 27‰	56 2 03‰	21 0 76‰	1 99	20 0 73‰	30 1 09‰	10 0 36‰
1 59	17 5 0 63‰	68 2 47‰	50 5 1 84‰	1 21	63 2 29‰	88 3 20‰	25 0 91‰	1 25	58 2 11‰	80 2 91‰	22 0 80‰	1 52	33 1 20‰	60 2 18‰	27 0 98‰
1 05	80 2 92‰	100 3 65‰	20 0 73‰	1 01	90 3 28‰	109 3 97‰	19 0 69‰	1 10	76 2 77‰	90 3 28‰	14 0 51‰	1 20	70 2 55‰	81 2 95‰	11 0 40‰
2 00	20 0 73‰	52 1 89‰	32 1 16‰	1 80	33 1 20‰	54 1 96‰	21 0 76‰	1 98	25 0 91‰	46 1 67‰	21 0 76‰	2 53	7 0 25‰	17 0 61‰	10 0 36‰
1 15	75 2 73‰	107 3 89‰	32 1 16‰	1 12	77 2 81‰	111 4 05‰	34 1 24‰	1 19	73 2 66‰	103 3 75‰	30 1 09‰	1 24	50 1 82‰	70 2 55‰	20 0 73‰
7 05	0	5 0 18‰	5 0 18‰	7 27	0	3 0 10‰	3 0 10‰					7 27	0	3 0 10‰	3 0 10‰
7 60	0	3 0 10‰	3 0 10‰	7 98	0	0	0	7 98	0	0	0	8 00	0	0	0

(ulcerosi gastrici)

TABELLA 2

pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1 49	21 0 76‰	100 3 64‰	79 2 88‰	1 11	72 2 62‰	105 3 82‰	33 1 20‰	1 15	65 2 37‰	96 3 50‰	31 1 13‰	1 42	36 1 31‰	60 2 18‰	24 0 87‰
1 62	26 0 94‰	54 1 96‰	28 1 02‰	1 57	36 1 31‰	57 2 07‰	21 0 76‰	1 70	24 0 87‰	50 1 81‰	26 0 94‰	1 75	22 0 80‰	46 1 67‰	24 0 87‰
0 94	106 3 86‰	117 4 26‰	11 0 40‰	1 00	99 3 61‰	115 4 19‰	16 0 58‰	1 05	92 3 35‰	100 3 64‰	8 0 29‰	1 15	88 3 21‰	94 3 42‰	6 0 21‰
1 30	54 1 97‰	89 3 24‰	35 1 27‰	1 40	49 1 78‰	69 2 51‰	20 0 73‰	1 50	40 1 46‰	65 2 37‰	25 0 91‰	1 58	35 1 27‰	45 1 63‰	10 0 36‰

Gruppo C - (ulcerosi

Numero progressivo	COGNOME E NOME	pH del sangue prima	pH del sangue dopo la secrezione	Succo gastrico a digiuno pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	dopo 15′ pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1	A. Pasquina . . . . a. 45	7 10	7 11	0	0	0	0	1 90	20 0 730°/oo	41 1 46°/oo	21 0 730°/oo
2	M. Angiolina . . . . . . a. 25	7 23	7 21	3 61	0	48 1 75°/oo	48 1 75°/oo	5 77	0	63 2 29°/oo	63 2 29°/oo
3	Z Marcellino . . . . . . a. 57	6 96	7 00	1 26	46 1 65°/oo	62 2 23°/oo	16 0 58°/oo	1 03	78 2 84°/oo	92 3 35°/oo	14 0 51°/oo
4	O. Alceo . . . . a. 38	7 26	7 25	1 45	38 1 38°/oo	81 5 2 96°/oo	43 5 1 58°/oo	1 59	27 0 98°/oo	76 2 76°/oo	49 1 78°/oo
5	D. Armando . . . . a. 58	7 14	7 10	1 22	46 1 67°/oo	66 2 40°/oo	20 0 73°/oo	1 04	82 2 99°/oo	98 3 57°/oo	16 0 58°/oo
6	S. Carlo . . . . a. 42	7 15	7 12	1 62	50 1 82°/oo	67 2 44°/oo	17 0 62°/oo	1 13	100 3 65°/oo	112 4 08°/oo	12 0 43°/oo
7	S. Amilcare . . . . a. 62	7 03	7 00	1 85	17 0 62°/oo	43 1 56°/oo	26 0 94°/oo	1 69	23 0 83°/oo	45 1 63°/oo	22 0 80°/oo
8	F. Alberto . . . . a. 23	7 28	7 15	0	—	—	—	1 26	73 2 66°/oo	90 3 28°/oo	17 0 62°/oo
9	O. Giuseppe . . . . . . a. 32	7 00	6 88	0	—	—	—	2 28	2 0 07°/oo	30 1 09°/oo	28 1 02°/oo
10	M. Adriano . . . . a. 23	7 00	7 01	1 66	17 0 62°/oo	43 1 56°/oo	26 0 94°/oo	1 44	38 1 09°/oo	52 1 89°/oo	22 0 80°/oo
11	G. Maria . . . . a. 25	7 15	7 10	2 33	3 0 10°/oo	30 1 08°/oo	27 0 98°/oo	1 72	18 0 65°/oo	34 1 23°/oo	16 0 58°/oo
12	S. Giuseppe . . . . . . a. 32	7 10	7 06	0	—	—	—	1 28	70 2 55°/oo	89 3 24°/oo	19 0 69°/oo
13	R. Assunta . . . . a. 29	7 18	7 10	1 85	20 0 73°/oo	40 1 46°/oo	20 0 73°/oo	1 24	76 2 77°/oo	92 3 35°/oo	16 0 58°/oo
14	C. Mario . . . . a. 42	7 28	7 17	1 58	52 1 89°/oo	70 2 54°/oo	18 0 65°/oo	1 13	100 3 65°/oo	112 4 08°/oo	12 0 43°/oo
15	B. Artemisio . . . . . . a. 51	7 16	7 10	1 20	48 1 75°/oo	70 2 55°/oo	22 0 80°/oo	1 07	80 2 92°/oo	90 3 28°/oo	10 0 36°/oo

Gruppo D - (ulcerosi

Numero progressivo	COGNOME E NOME	pH del sangue prima	pH del sangue dopo la secrezione	Succo gastrico a digiuno pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	dopo 15′ pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1	S. Francesco . . . . . . a. 53	7 05	7 02	1 88	16 0 58°/oo	41 1 49°/oo	25 0 91°/oo	1 72	21 0 76°/oo	42 1 52°/oo	21 0 76°/oo
2	M. Angela . . . . a. 28	7 25	7 20	3 60	0	50 1 82°/oo	50 1 82°/oo	5 70	0	65 2 37°/oo	65 2 37°/oo
3	D. Assuero . . . . a. 56	7 18	7 14	1 22	45 1 64°/oo	64 2 33°/oo	19 0 69°/oo	1 04	80 2 92°/oo	97 3 54°/oo	17 0 62°/oo
4	G. Mario . . . . a. 58	6 99	6 99	1 26	46 1 67°/oo	61 2 21°/oo	15 0 54°/oo	1 00	77 2 81°/oo	94 3 43°/oo	17 0 62°/oo
5	R. Giulio . . . . a. 36	7 15	7 14	1 45	36 1 31°/oo	83 3 02°/oo	47 1 71°/oo	1 59	27 0 98°/oo	79 2 87°/oo	52 1 89°/oo

duodenali non complicati)

TABELLA 3

dopo 30′				dopo 45′				dopo 60′				dopo 75′			
pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1 50	53 1 93‰	73 2 66‰	20 0 730‰	1 35	63 5 2 31‰	88 3 21‰	24 5 0 900‰	1 31	68 2 48‰	99 3 61‰	31 1 13‰	1 37	69 2 22‰	80 2 91‰	19 0 69‰
1 59	17 5 0 63‰	100 3 64‰	82 5 3 01‰	1 21	63 2 29‰	108 3 93‰	45 1 64‰	1 25	60 2 19‰	90 3 28‰	30 1 09‰	1 52	33 1 20‰	58 2 11‰	25 0 91‰
0 96	86 3 13‰	100 3 64‰	14 0 51‰	0 95	84 3 06‰	101 3 68‰	17 0 62‰	1 02	74 2 70‰	92 3 35‰	18 0 65‰	1 18	56 2 04‰	74 2 69‰	18 0 65‰
1 12	68 2 48‰	97 3 53‰	29 1 05‰	1 01	87 3 17‰	104 3 79‰	17 0 62‰	1 05	82 2 99‰	96 3 50‰	14 0 51‰	1 15	67 2 44‰	84 3 06‰	17 0 62‰
0 99	91 3 32‰	107 3 90‰	16 0 58‰	0 96	94 3 43‰	111 4 05‰	17 0 62‰	0 95	92 3 35‰	108 3 93‰	16 0 58‰	1 03	76 2 77‰	95 3 46‰	19 0 69‰
1 04	108 3 94‰	117 4 26‰	9 0 32‰	1 11	100 3 65‰	113 4 12‰	13 0 47‰	1 13	94 3 43‰	102 3 72‰	8 0 29‰	—	—	—	—
1 52	30 1 09‰	55 2 00‰	25 0 91‰	1 47	39 1 42‰	57 2 07‰	18 0 65‰	1 68	21 0 76‰	47 1 70‰	26 0 94‰	1 54	31 1 13‰	51 1 86‰	20 0 73‰
1 17	94 3 43‰	112 4 08‰	18 0 65‰	1 33	75 2 73‰	87 3 16‰	12 0 43‰	1 48	45 1 63‰	68 2 46‰	23 0 83‰	1 45	46 1 67‰	62 2 25‰	16 0 58‰
1 36	50 1 82‰	86 3 13‰	36 1 31‰	1 50	46 1 67‰	64 2 32‰	18 0 65‰	1 60	28 1 02‰	47 1 71‰	19 0 69‰	1 66	29 1 05‰	56 2 03‰	27 0 98‰
1 14	55 2 ‰	75 2 73‰	20 0 73‰	0 97	85 3 10‰	105 3 83‰	20 0 73‰	0 87	100 3 65‰	115 4 19‰	15 0 54‰	0 96	85 3 10‰	102 3 72‰	17 0 62‰
1 59	21 0 76‰	39 1 41‰	18 0 65‰	1 38	40 1 46‰	53 1 93‰	13 0 47‰	1 62	18 0 65‰	40 1 45‰	22 0 80‰	1 53	24 0 87‰	48 1 74‰	24 0 87‰
1 20	90 3 28‰	106 3 86‰	16 0 58‰	1 30	67 2 44‰	85 3 09‰	18 0 65‰	1 50	40 1 46‰	62 2 26‰	22 0 80‰	1 48	45 1 63‰	68 2 46‰	23 0 83‰
1 04	82 2 99‰	98 3 57‰	16 0 58‰	0 99	90 3 28‰	105 3 82‰	15 0 54‰	1 05	82 2 99‰	96 3 50‰	14 0 51‰	1 18	78 2 84‰	96 3 49‰	18 0 65‰
1 06	106 3 86‰	112 4 07‰	6 0 21‰	1 10	100 3 65‰	108 3 94‰	8 0 29‰	1 18	76 2 77‰	100 3 64‰	24 0 87‰	1 26	70 2 55‰	86 3 13‰	16 0 58‰
1 00	90 3 28‰	105 3 82‰	15 0 54‰	0 98	94 3 43‰	110 4 01‰	16 0 58‰	1 02	84 3 06‰	96 3 49‰	12 0 43‰	1 15	67 2 44‰	84 3 06‰	17 0 62‰

duodenali con stenosi)

TABELLA 4

pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.	pH	H Cl	Ac. tot.	Ac. pot.
1 55	28 1 02‰	53 1 93‰	25 0 91‰	1 50	37 1 35‰	55 2‰	18 0 65‰	1 70	20 0 73‰	45 1 64‰	25 0 91‰	1 58	30 1 09‰	50 1 82‰	20 0 73‰
1 50	19 0 69‰	102 3 71‰	83 3 02‰	1 18	64 2 33‰	110 4‰	46 1 67‰	1 21	62 2 26‰	98 3 57‰	36 1 31‰	1 49	34 1 24‰	63 2 29‰	29 1 05‰
1 00	88 3 21‰	105 3 83‰	17 0 62‰	0 98	91 3 32‰	108 3 94‰	17 0 62‰	0 96	94 3 43‰	110 4 01‰	16 0 58‰	1 09	75 2 73‰	98 3 56‰	23 0 83‰
0 94	83 3 02‰	105 3 82‰	22 0 80‰	0 94	83 3 02‰	103 3 75‰	20 0 73‰	1 00	76 2 77‰	98 3 57‰	22 0 80‰	1 18	56 2 04‰	74 2 69‰	18 0 65‰
1 12	65 2 37‰	100 3 64‰	35 1 27‰	1 01	77 2 81‰	98 3 57‰	21 0 76‰	1 05	74 2 71‰	93 3 40‰	19 0 69‰	1 15	63 2 29‰	98 3 56‰	35 1 27‰

Negli individui normali (Gruppo A.) facendo la media degli indici di tutte le cuspidi titrimetriche del 30° minuto, che rappresenta in questo gruppo l'acme secretorio, abbiamo ottenuto per l'HCl un valore di 50 cc. di Na N/10 (gr. 1,79‰); per l'acidità totale 73 cc. di Na N/10 (gr. 2,31‰); per l'acidità potenziale 23 cc. di Na N/10 (gr. 0,52‰). Corrispondentemente, la media delle determinazioni potenziometriche della secrezione, dello stesso periodo di tempo, è stata di pH 1,49.

Analogamente, negli ulcerosi-gastrici (Gruppo B.) la media, dopo il 30° minuto, è rappresentata per l'HCl da cc. 52 di Na N/10 (gr. 1,88‰); per l'acidità totale da cc. 90 di Na N/10 (gr. 3,27‰); per l'acidità potenziale da cc. 38 di Na N/10 (gr. 1,39‰). L'indice medio potenziometrico è caratterizzato da pH 1,31.

Nei pazienti con ulcera duodenale, invece, (Gruppo C.) essendo le cuspidi titrimetriche e potenziometriche più elevate nella secrezione gastrica del 45° minuto, ci siamo riferiti agli indici secretori di tale periodo per determinare la media dei valori. Abbiamo così ottenuto, per le ulcere duodenali non stenosanti, una media per l'HCl di cc. 75 di Na N/10 (gr. 2,74‰;) per l'acidità totale di cc. 93 di Na N/10 (gr. 3,40‰); per l'acidità potenziale di cc. 18 di Na N/10 (gr. 0,66‰). L'indice medio potenziometrico è stato di pH 1,16.

Nelle ulcere duodenali stenosanti. infine (Gruppo D.) per l'HCl sono stati utilizzati 74 cc. di Na N/10 (gr. 2,56‰); per l'acidità totale cc. 94 di Na N/10 (gr. 3,45‰), per acidità potenziale cc. 20 di Na N/10 (gr. 0,89‰). Il pH medio è stato 1,12.

Riunendo in un quadro sinottico la media della concentrazione idrogenionica e delle cuspidi titrimetriche del 30° minuto, per i normali e per le ulcere gastriche, e del 45° per le duodenali, abbiamo, rispettivamente, il pH medio della secrezione maggiormente acida; il numero dei cc. di Na N/10 necessari per neutralizzare 100 cc. di HCl libero o combinato (acidità totale); l'equivalente in grammi di HCl e di acidità totale per mille di succo gastrico.

	HCl.		Acidità totale		Acidità Potenz.		pH.
	cmc. Na. N/10%	gr. ‰	cmc. Na. N/10%	gr. ‰	cmc. Na. N/10%	gr. ‰	
Normali	50	1 79	73	2 31	23	0 52	1 49
Ulcere gastriche.	52	1 88	90	3 27	38	1 39	1 31
Ulcere duodenali semplici. .	75	2 74	93	3 40	18	0 66	1 16
Ulcere duodenali stenosanti .	74	2 56	94	3 45	20	0 89	1 12

Da tale quadro si rileva un comportamento dell'acidità del succo gastrico sensibilmente crescente dall'ulcera gastrica alla duodenale, e, pressochè simile, invece, tra l'ulcera duodenale semplice e la stenosante. La elevata concentrazione idrogenionica, con pH inferiore a 1,3 del succo gastrico nelle ulcere duodenali, e che costituisce, secondo Kaufteil, Porges, Torri, un dato

patognomonico di ulcera duodenale non complicata, non costituisce, per noi, un elemento diagnostico attendibile. Senza entrare in merito al grado dell'indice idrogenionico del succo gastrico, variabile d'altronde a seconda del tipo di secrezione gastrica (pasto di Ewald, istamina ecc.) e del metodo di ricerca, (colorimetrico o potenziometrico) il dato importante negativo da noi riscontrato è caratterizzato dalla mancanza di un indice qualsiasi potenziometrico costante, unico e caratteristico per le ulcere duodenali. I valori più vari, e spesso tra di loro equivalenti, si hanno indifferentemente in individui sia normali che ulcerosi, gastrici o duodenali. Tale costatazione, che toglie qualsiasi importanza diagnostica specifica ai vari indici numerici, titrimetrici o potenzometrici, non esclude però che il succo gastrico degli ulcerosi duodenali, considerato nel suo insieme e in base alla media di molte osservazioni, non abbia delle peculiarità sue proprie che lo differenziano spesso, data la sua acidità attuale più elevata, dalla secrezione degli ulcerosi gastrici.

La presenza poi di una minore concentrazione idrogenionica della secrezione gastrica delle ulcere duodenali stenosanti, in confronto alle semplici, non è stata da noi constatata. Le nostre determinazioni riguardano, invero, solo pochi casi; da esse però dobbiamo ammettere un comportamento dell'acidità simile a quello delle ulcere duodenali semplici, molto probabilmente per la mancata pretesa gastrite del corpo, ritenuta responsabile della insufficiente secrezione acida.

I due metodi titrimetrici e potenziometrici, come si vede, complessivamente si compenetrano e si corrispondono a vicenda. Ad un esame più particolareggiato però. cosa d'altronde facile a vedersi nelle tabelle, ad eguali indici titrimetrici, pur mettendosi sempre nelle stesse condizioni di esattezza e scrupolosità tecnica, non corrispondono, per quanto si tratti di differenze minime, costantemente, gli stessi valori potenziometrici. Ciò molto verosimilmente potrebbe essere dovuto alla dissociazione ionica o meno di altri acidi gastrici (butirrico, lattico, ecc.) valutabili solo colla ricerca potenziometrica.

Considerato, sotto tale punto di vista, il metodo elettrometrico ci dà con esattezza tutta l'acidità attuale del succo gastrico, mentre il titrimetrico permette solo di valutare la dissociazione ionica dell'acido cloridrico libero. In cambio però, il metodo della soda ci fa apprezzare sia l'acidità totale che la potenziale non determinabili colle ricerche elettrometriche.

Circa il comportamento del pH del plasma sanguigno, prima e dopo la secrezione gastrica, provocata con l'iniezione sottocutanea di istamina, abbiamo notato, quasi costantemente, un modico abbassamento di esso a secrezione ultimata. Noi pensiamo che questo aumento della concentrazione ionica del sangue sia da mettere eventualmente in rapporto, talora, con un riassorbimento dei componenti le molecole dissociate del succo gastrico e più precisamente degli ioni H e Cl.

D'altro canto la lieve deviazione del pH verso indici più bassi, nonostante l'aumentata ventilazione polmonare e la intensa secrezione gastrica (per azione dell'istamina), entrambe potenzialmente sufficienti a spostare l'acidosi verso valori alcalotici per la intensa eliminazione di valenze acide del sangue sotto forma, rispettivamente, di acido carbonico espirato e di acido cloridrico secreto ed allontanato, ci fa presumibilmente ammettere l'ipotesi che

l'istamina determini un'acidosi non prontamente compensata dall'organismo anche mercè l'attiva partecipazione dei due fattori estrinseci suaccennati.

Concludendo possiamo affermare che se le ricerche potenziometriche sull'acidità attuale del succo gastrico risultano, in confronto alle titrimetriche, più complete e più esatte, esse non danno pertanto indici patognomonici di ulcera gastrica o duodenale e diventano ineffettuabili nei riguardi della conoscenza dell'acidità totale, a causa dei legami di coesione chimica presentati dalle molecole di tale tipo di acidità.

Il pH del plasma sanguigno poi, prima e dopo la secrezione gastrica istaminica, subisce, in rapporto ad essa, quasi sempre un lieve abbassamento, molto probabilmente dovuto all'azione dell'istamina, che determinerebbe la insorgenza di un'acidosi non adeguatamente compensata, malgrado la intensa secrezione gastrica e la aumentata ventilazione polmonare.

RIASSUNTO.

L'A., mediante iniezioni sottocutanee di un milligrammo di istamina, ha controllato, nel succo gastrico secreto, eventuali indici potenziometrici ritenuti patognomonici di ulcera duodenale semplice o stenosante ed ha inoltre studiato il comportamento del pH del plasma sanguigno prima e dopo la secrezione gastrica istaminica.

BIBLIOGRAFIA.

ALLARIA. Cit. da PONTICACCIA.

BRANCATI. *La prova dell'istamina nello studio della secrezione gastrica.* Policlinico, Sez. Chir., 1928.

CARNOT e LIBERT. *Le test de la histamine comme mésure de l'activité sécrétoire de l'estomac.* Soc. Biol., 27 Juillet, 1925.

FONSECA e DE CARVALHO. *Action de l'histamine sur la sécrétion et la mobilité gastriques.* Soc. Portugaise de Biol., 1927.

GREPPI. Discussione, Seduta 10 marzo 1933. Società Lombarda di Medicina.

KAUFTEIL n. PORGES. Arch. Verdgskrkh, 35, 115, 1925.

MICHAELIS e DAVIDSOHN. Citati da PONTICACCIA.

PONTICACCIA e LUCCHINI. *Acidità attuale del succo gastrico in rapporto alla estrazione frazionata del pasto di brodo.* Giornale di Clin. Medica, 1924.

PORGES. *Krankheiten des Magens.* Berlin n. Wien. Urban e Schwarzenberg, 1929.

SELVAGGI. *Sulla concentrazione idrogenionica del sangue dei cancerosi. Tumori.* 1934.

TORCHIANI. *Sul metodo dell'istamina per saggiare la funzionalità gastrica.* Folia Clin. chim. et microsc., 10 dic. 1926.

TORRI. *Ueber die Bedeutung der untersuchung des Mageninhaltes für die Diagnose des ulcus duodeni.* Klin. Wochenschrift, juni 1933.

VI.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. SOTTI.

Ittero da stasi consecutivo a fibro-adeno-carcinoma cistico delle vie biliari.

Dott. GIOACCHINO CHIUCINI
aiuto degli Ospedali ed assistente volontario.

Lo studio del caso che offre argomento alla presente nota non si propone di illustrare una particolare sintomatologia clinica, nè di portare un nuovo contributo anatomico ed istologico alla ricca casuistica dei tumori primitivi delle grandi vie biliari ed alla loro conoscenza; ma si propone unicamente di esporre e di svolgere qualche considerazione di carattere anatomoclinico intorno ad alcuni rilievi clinici ed anatomici non privi forse di interesse.

La storia clinica può essere in breve riassunta: M. E. di anni 68. Negativa l'anamnesi famigliare e personale. L'anno scorso verso la metà del gennaio comparve subittero alle sclere, senso di prurito cutaneo generalizzato ed intenso. Successivamente l'ittero guadagnò la cute, e, quasi contemporaneamente, il p. notò un successivo marcato aumento del volume dell'addome. L'alvo si mantenne regolare, l'appetito normale. Non ebbe febbre, le urine a poco a poco assunsero una spiccata tinta itterica.

Esame obiettivo all'ingresso: ittero intenso della cute e delle sclere. Edemi del terzo inferiore delle gambe. Apparato cardio-vascolare: dolce soffio sistolico alla punta ed al centro del cuore senza oscuramento dei toni, nè accentuazione dei medesimi. Apparato respiratorio: margine polmonare inferiore a destra a due dita, a sinistra a tre dita dall'angolo scapolare inferiore; motilità delle basi ridotta, rantolini alle parti declivi. Addome: globoso, aumentato di volume, fortemente meteorico, segni di cospicua quantità di liquido libero nel cavo peritoneale. Fegato: margine superiore al quinto spazio, margine inferiore a tre dita dall'arco costale, tagliente, duro a superficie liscia. Nella sede vescicolare si apprezza una tumefazione rotondeggiante, dura, a superficie liscia. Milza: nei limiti normali. Esame rettale negativo. Nulla al sistema nervoso. Urine: presenza di albumina e di pigmenti biliari, urea 5,7 ‰, sedimento: numerosi cilindri ialini e ialino-granulosi. Azotemia 0,59 ‰. Esame del sangue: globuli rossi 3.040.000, globuli bianchi 10.800. Jimans van den Berg discreta e pronta. R. W. negativa. Meinicke, Kahn: negative. Sondaggio duodenale: tracce di bilirubina; fermenti pancreatici: amilolitico presente, proteolitico e lipolitico assenti. Esame feci: stercobilina tracce minime, grassi notevolmente aumentati. Liquido peritoneale: Rivalta negativa, P. S. 1012, albumina 9 ‰. Esame radioscopico: stomaco ipertonico con lieve deformazione del bulbo, leggero aumento del raggio della curva duodenale, visibile l'ampolla del Vater iniettata dal pasto opaco.

Ricoverato per circa due mesi agli Istituti di Patologia e di Clinica Medica, la temperatura si è mantenuta sempre fra i 38° e 38°.5. Obitus il 9-3-33.

Autopsia: prof. Sotti. — Ittero diffuso, suffusioni emorragiche in relazione con lesioni da grattamento agli arti superiori ed inferiori. Notevole quantità di liquido libero nel cavo peritoneale, torbido, corpuscolato con fiocchi di fibrina sospesi, di colorito giallo. Anse intestinali intensamente meteoriche. Stomaco abbassato, il margine inferiore giunge all'ombellicale trasversa. Il fegato è abbassato e la vescicola raggiunge una linea che coincide quasi con l'ombellicale trasversa. Diaframma: a destra al quinto spazio, a sinistra al sesto. Poco liquido nel cavo pleurico destro. Margine polmonare sinistro retratto e adeso alla pleura costale, l'area cardiaca è scoperta. Aumentato il liquido pericardico.

Cuore abbastanza consistente specie nel ventricolo sinistro, chiazza tendinea rilevata nella faccia anteriore del ventricolo destro, decorso tortuoso dei vasi coronari; suffusioni emoglobiniche al di sotto delle semilunari aortiche, nel ventricolo sinistro e nell'orecchietta destra. Polmone sinistro con impronte costali manifeste, pleura aderente in toto ed ispessita, metaplasia adiposa sottopleurica, polmone poco consistente con parenchima di colorito scuro e con edema misto a sangue. Polmone destro facilmente rimovibile, nella pleura lieve deposizione fibrinosa; il polmone è aereato e con identico aspetto al sinistro. Milza di volume leggermente aumentato con ispessimento diffuso della capsula, di colore giallastro con polpa poco consistente, molle diffluente in superficie di taglio anche per associazione di fatti putrefattivi. La coda del pancreas non dimostra alterazioni macroscopicamente visibili, è mobile e non contrae aderenze con gli organi vicini. L'epiploon apparisce retratto e così pure il legamento gastrocolico. Tentando di svolgere le anse intestinali, che in molti punti tra di loro aderiscono si avvertono dei processi sclerotici con compromissione delle radici mesenteriche e con aspetto ardesiaco della sierosa, a cominciare dall'ansa di Treitz. Aderenze dello stesso tipo si osservano anche in corrispondenza della parte inferiore dell'intestino. Rene sinistro aumentato di volume e di consistenza. Intenso colorito itterico diffuso, capsula discretamente svolgibile; alla superficie di taglio manifeste le alterazioni itteriche diffuse. Rene destro: il reperto corrisponde a quello di un ittero cronico da ritenzione con fusione delle due sostanze. Aperto il duodeno con la spremitura della vescicola biliare si ottiene con difficoltà il passaggio di scarsa bile scolorata dall'ampolla di Vater. Questa a sua volta presenta una struttura anatomica molto modificata, poichè la mucosa è tumida, protrudente, a guisa di bottone rilevato che si differenzia dal tessuto circostante, per la forma nodulare, la consistenza piuttosto molle ed il colorito più pallido, in definitiva per un aspetto adenomatoso che non sembra a carattere infiltrativo. Con la più accurata ispezione non si riscontrano infiltrazioni ghiandolari di tipo neoplastico che interessino i gangli perigastrici, retrocolici, periduodenali, retropancreatici. La mucosa dello stomaco non si appalesa in alcun punto alterata o modificata nei suoi caratteri di forma, colorito, ecc. Fegato: aumentato di volume, il periepate presenta ispessimenti nodulari circoscritti, leggermente rilevati, nel lobo sinistro un'area ispessita, leggermente rientrante. All'apertura del fegato intensa pigmentazione itterica, idrope del parenchima e stasi di bile completamente scolorata. All'origine delle grandi vie biliari si osserva un tessuto biancastro tendineo di aspetto quasi cicatriziale, duro, sclerotico che le circonda a guisa di cingolo stenosante al disopra del quale appaiono dilatate.

Diagnosi anatomica. Ittero universale. Idropeascite. Idropericardio. Idrotorace destro di modica intensità. Pleurite cronica fibrosa con saldamento dei due foglietti nell'emitorace sinistro. Edema acuto del polmone. Mesenterite retrattile e peritonite cronica circoscritta con aderenze delle anse intestinali. Perisplenite diffusa. Neoplasia di tipo adenomatoso dell'ampolla di Vater. Stenosi cicatriziale delle grandi vie biliari extraepatiche. Idrope della cistifellea e delle vie biliari intraepatiche ectasiche. Edema diffuso del fegato con ittero da stasi. Noduli multipli circoscritti di ripetizione al fegato.

Pure risultando dalla diagnosi anatomica agevole la ricostruzione epicritica della causa dell'ittero nella stenosi di aspetto cicatriziale alla confluenza dell'epatico col cistico, che aveva determinato altresì lo stato idropico molto pronunciato della vescichetta (fig. 1) e delle vie biliari intraepatiche, anche dopo l'autopsia rimanevano alcune incognite che soltanto l'esame istologico avrebbe potuto eventualmente risolvere. E prima di ogni altra se la stenosi dovesse rapportarsi al processo neoplastico dimostrato in corrispondenza dell'ampolla di Vater, tanto più che si erano trovati dei noduli di ripetizione al fegato, duri, retratti, biancastri, ovvero al processo di mesenterite retrattile e di peritonite cronica circoscritta.

Un altro punto poteva esser chiarito unicamente dall'esame istologico, cioè quale fosse la natura della neoplasia e la sua istogenesi dal momento che le caratteristiche macroscopiche dei nodi epatici — ritenuti come secondari — apparivano ben diverse da quelle del nodulo osservato in prossimità dello sbocco della papilla di Vater, mentre, d'altra parte l'autopsia permetteva di escludere ogni altra sede di tumore primitivo.

Per il completamento del giudizio epicritico si rendeva perciò indispensabile l'indagine istologica. A tal fine, prelevati numerosi frammenti in diversi punti e nei vari organi furono opportunamente fissati e colorati seguendo le ordinarie norme di tecnica

sulle quali non intendo diffondermi. Cercherò di riassumere nei più brevi termini i risultati illustrando qualche dettaglio di maggior interesse riprodotto nelle microfotografie allegate.

Pancreas e tessuto di aspetto cicatriziale. — Furono prima di tutto allestiti dei preparati comprendenti in una sola sezione — in modo da mantenere conservati i rapporti reciproci dei tessuti — il pancreas e quel tessuto biancastro, duro, stenosante che circondava ad anello le grandi vie biliari extraepatiche al di sotto del coledoco presso a poco al punto di confluenza del condotto epatico nel cistico. L'esame istologico di numerose sezioni ha messo in evidenza quanto segue: il pancreas è dovunque bene conservato per quanto riflette la forma, la disposizione, i caratteri di tingibilità del tessuto acinoso e delle isole di Langerhans. Nessuna modificazione nella configurazione generale dell'organo e neppure nelle strutture dei citoplasmi e dei nuclei nel parenchima e nei

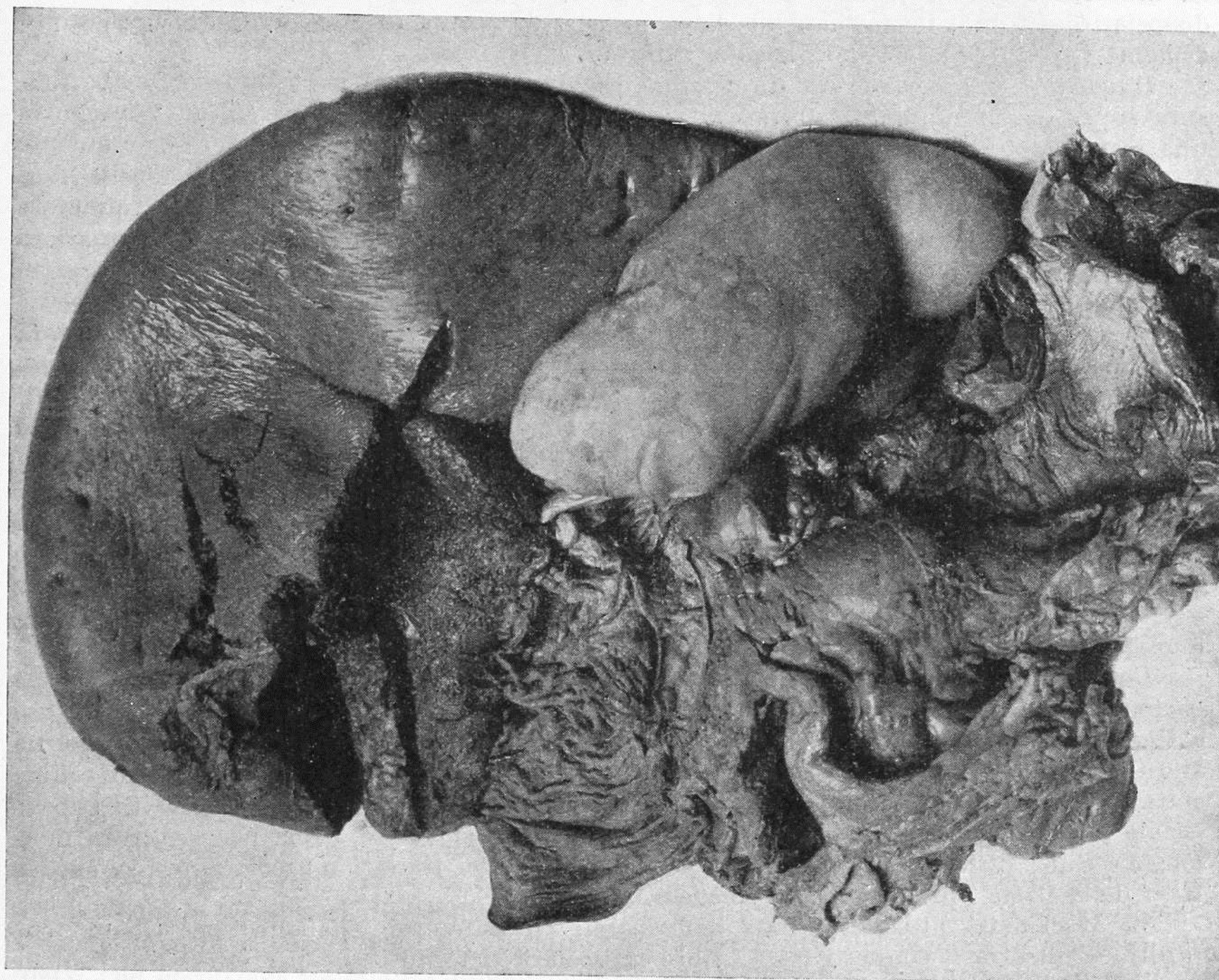


FIG 1. — Dalla fotografia risulta il notevole volume raggiunto dalla cistifellea in confronto del fegato.

dotti escretori. L'unico fatto rilevabile è un certo grado di imbibizione edematosa del connettivo. Nessun segno di sclerosi circoscritta o diffusa per quanto il pancreas risulti in immediata contiguità col tessuto così detto cicatriziale. L'esame di quest'ultimo ha messo in luce alcuni dati di notevole interesse. Anzitutto ha permesso di riconoscere un grosso condotto biliare (il cistico) malgrado le profonde modificazioni intervenute. Si osserva infatti una mucosa — caratterizzata dalla presenza di cripte ed anfratti disposti irregolarmente, rivestiti in parte da epitelio muciparo — ed una parete fibrosa, ispessita ed infiltrata, alla cui periferia. si notano numerosi fascetti di fibre muscolari. L'epitelio di rivestimento non apparisce dovunque conservato, e dove lo è, mantiene il carattere delle cellule mucipare caliciformi. La mancanza in alcuni tratti trova spiegazione in fatti cadaverici o perchè siasi distaccato durante i vari trattamenti allestendo le sezioni. Subito al disotto della mucosa si trova il connettivo ialino, sclerotico poco vascolarizzato, con

scarsi nuclei ed in mezzo al connettivo numerose formazioni tubolari a disposizione irregolare, disseminate senza alcun ordine. La configurazione dei tuboli varia. In alcuni punti sono ectasici e dilatati, in altri rappresentano quasi delle fessure lineari epiteliali per la coartazione del connettivo circostante. Non infrequentemente alcuni tubuli neoformati circondano il perinervio di formazioni nervose comprese tra il connettivo sclerotico. In mezzo a questo si rinvengono altresì delle areole a larghe maglie di tessuto adiposo che rappresentano verosimilmente residui del piccolo omento nella cui porzione epatoduodenale decorre il cistico. Circa la struttura dei tubuli devesi osservare come si presenti dovunque uniforme per quanto riguarda il tipo dell'epitelio, formato da un epitelio cubico piuttosto basso con protoplasma scarso rispetto al nucleo. Le cellule disposte serialmente su di uno strato unico si colorano bene con le ordinarie sostanze coloranti del nucleo e del citoplasma. Qualche volta trovansi distaccate nel lume del tubulo insieme ad un detrito granulare amorfo. Circa i fascetti di fibre muscolari non si trovano mai dissociati dai tubuli neoformati ma disposti come di norma in senso longitudinale, e più evidenti per un processo di ipertrofia diffusa.

Duodeno. — Fu prelevato un frammento di duodeno in corrispondenza della flessura superiore, in un punto dove esistevano bensì delle aderenze per cui ne conseguiva una scarsa motilità, ma la mucosa non presentava alcuna alterazione macroscopicamente dimostrabile. L'esame microscopico mentre conferma la normale disposizione della mucosa e dei villi, dove si osserva dimostra al di là della sottomucosa in mezzo a numerose ghiandole tubulari che mantengono il tipo delle ghiandole duodenali, delle formazioni tubulari separate le une dalle altre da connettivo iperplastico. Tali formazioni, di aspetto adenomatoso, comprese nella sottomucosa e senza oltrepassare in genere la muscolaris mucosae, hanno una configurazione non sempre regolare nella disposizione dei tubuli di forma allungata o rotondeggiante. L'epitelio è cubico basso con protoplasma scarso e nucleo bene tingibile. Nella muscolare, tra i due strati, si trovano spesso degli infiltrati parvicellulari in mezzo ai quali si dimostrano delle cellule nervose appartenenti al plesso di Meissner. Negli strati più superficiali della mucosa frequentemente si osserva sfaldamento degli epiteli o una scarsa tingibilità per fenomeni putrefattivi in atto.

Le formazioni ora descritte si seguono, ed anzi appariscono molto più evidenti in corrispondenza della parte mediale della porzione discendente del duodeno, nel punto di apertura del coledoco nella papilla maggiore, laddove anche macroscopicamente si era notato uno ispessimento nodulare al disotto della mucosa, protrudente a guisa di bottone piuttosto molle biancastro, di aspetto adenomatoso (fig. 2).

Coledoco e cistifellea. — Una sezione comprendente un tratto del coledoco nella sua parte iniziale, dietro la flessura duodenale superiore, fa rilevare un ispessimento diffuso e fra mezzo ai fascetti di fibre muscolari lisce nella parete fibrosa, dei tubuli di forma allungata coll'epitelio cubico basso, a volte distaccati dalla membrana basale, e cellule epiteliali dissociate con protoplasma chiaro e nucleo alla periferia, poco colorabili. Cellule isolate e aggruppamenti cellulari con caratteri di una maggiore atipia per struttura morfologica e per disposizione, si trovano anche al di là dei fascetti muscolari nel connettivo lasso della parte più esterna del coledoco.

La vescichetta biliare presenta delle pareti ispessite, più che altro per edema, che infiltra e dissocia il connettivo e le fibre muscolari, determinando per estesi tratti anche il distacco della mucosa conservata solamente in qualche punto assai circoscritto. Nessuna diffusione del tumore nelle pareti nè in corrispondenza dei numerosi fascetti nervosi in quelle comprese.

Fegato. — A piccolo ingrandimento si apprezza con difficoltà il disegno lobulare in conseguenza della dissociazione delle cellule epatiche prodotta dalla infiltrazione edematosa, delle gravi alterazioni citoplasmatiche e della imponente stasi biliare affermata dalla presenza di numerosi trombi biliari, verdastri o giallo verdastri, interposti tra le cellule epatiche od anche nelle cellule epatiche stesse.

L'alterazione più interessante si rinviene negli spazi di Kiernan. Nelle diverse sezioni, ricavate da punti diversi, questi appaiono ispessiti e sclerotici, con numerosi infiltrati linfocitari disseminati; ed in mezzo al connettivo fibrillare iperplastico o povero di nuclei e ialino si vedono oltre a numerosi piccoli tubuli (tagliati trasversalmente, rivestiti da epitelio cilindrico semplice con protoplasma chiaro e nucleo tinto in azzurro dalla ematossilina e che certamente devono essere interpretati come ordinari canalicoli biliari) delle formazioni tubulari molto più ampie delle precedenti e più irregolarmente

disposte, isolate e circoscritte da tessuto connettivo fibroso oppure raggruppate in conglomerati tra i quali si insinuano numerosi sepimenti connettivi. Il rivestimento epiteliale dei tubuli è formato da epitelio cilindrico monostratificato alto con i seguenti caratteri: nucleo ovalare spostato alla periferia verso la base, membrana nucleare evidente, cromatina addensata ed irregolarmente distribuita verso la periferia, frequente il reperto di mitosi in piani diversi, protoplasma debolmente tingibile con l'eosina, non molto abbondante, facilmente si differenzia dai canalicoli biliari per la irregolarità di forma e di distribuzione, l'orientamento differente, i rapporti col connettivo, i caratteri morfologici e tintoriali del nucleo e del protoplasma. È chiaro non si tratta di una semplice ectasia di vasi biliari ma di una neoformazione di tipo ghiandolare, con dilatazioni cistiche e con evidenti caratteri di atipia. Questi si confermano maggiormente esaminando gli scarsi no-

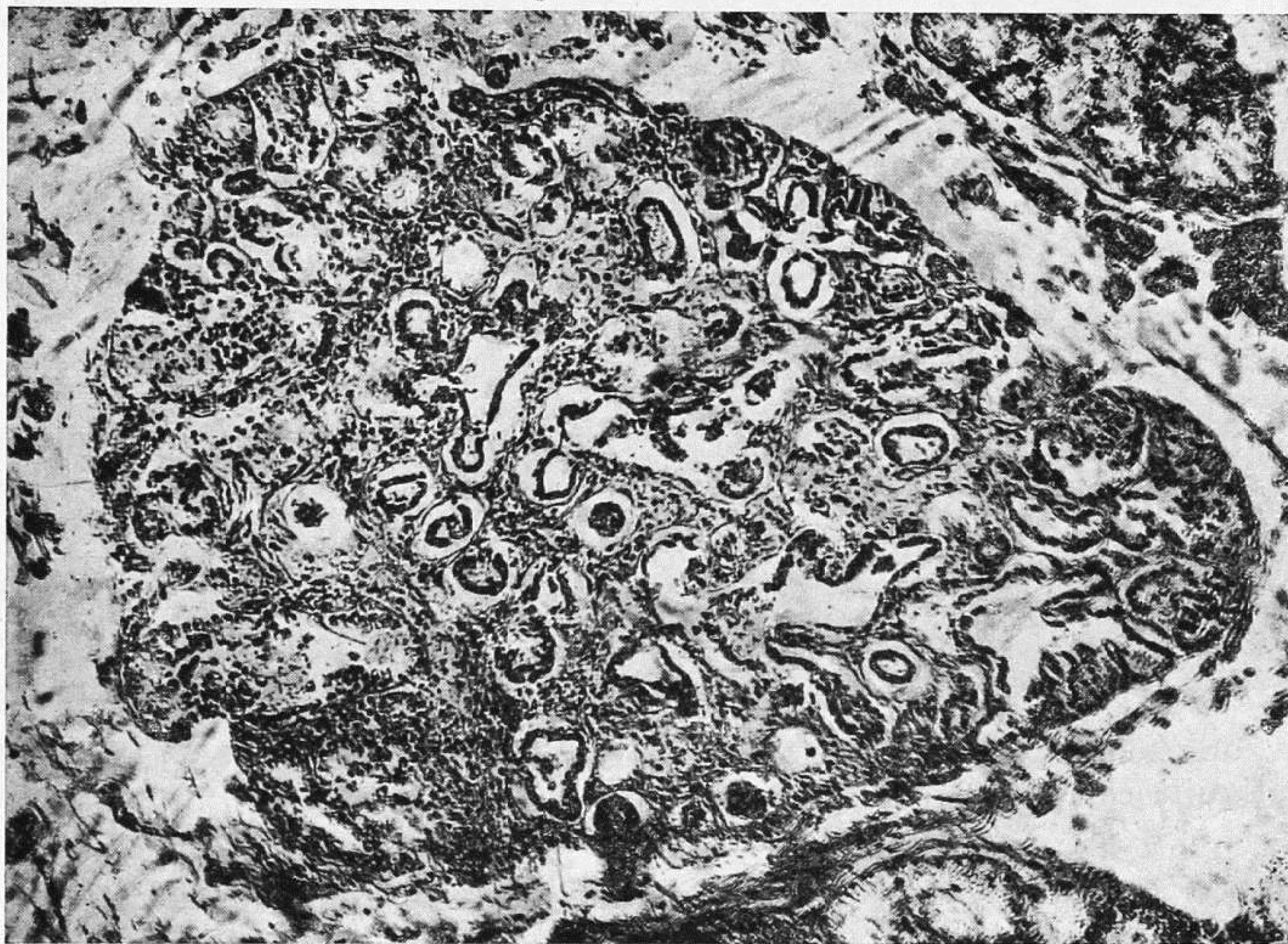


Fig. 2. — Aspetto del tumore in corrispondenza dello sbocco del coledoco nella papilla maggiore.

duli duri, fibrosi al disotto del periepate che già al tavolo anatomico furono definiti come noduli di ripetizione. Qui la struttura del fegato è del tutto sostituita dal tessuto neoformato, da tubuli di varia ampiezza che si intersecano nelle più diverse direzioni pur mantenendo sempre i caratteri di quelli ora descritti. L'esame istologico offre però occasione a qualche speciale rilievo. Prima di ogni altro il comportamento del tumore in confronto dei nervi che decorrono abbastanza numerosi nella sua compagine. Non è invero infrequente il reperto dei tubuli ghiandolari che circondano il manicotto completo o incompleto i fascetti nervosi (fig. 3). A volte però sorpassano l'epinervio e si sviluppano tra questo ed il perineuro comprimendo così le fibrille nervose contigue. Oppure, eccezionalmente, invadono anche l'endoneuro arrivando alla dissociazione di singoli gruppi di neurofibrille.

Ma anche un altro reperto richiama l'attenzione: la presenza cioè di analoghe formazioni tubulari all'intorno e nello spessore di canalicoli biliari neoformati o preesistenti. Prima di porre termine alla descrizione istologica del fegato sarà opportuno ricordare come anche nella glissoniana fossero reperibili degli ispessimenti e degli infiltrati con identici caratteri.

Rene. — Le alterazioni istologiche sono di ordine vario interessando la capsula ed il parenchima. Nella capsula si nota un ispessimento, un aumento del connettivo fibrillare ed un aspetto ondulato festonato che attesta la riduzione di volume dell'organo. Alcuni glomeruli sono più piccoli con aumento dello spazio endocapsulare, altri invece ialini sclerotici addossati alla capsula di Bowman ispessita. Pigmentazione diffusa in forma di granuli verdastri (biliverdina) nei tubuli e negli spazi intercalari e presenza

di cilindri ialini tinti di bile nei tubuli. Distribuzione striata del pigmento nella midollare, e lesioni di tipo degenerativo (degenerazione grassa) variamente intense degli epiteli. Nessun infiltrato flogistico. Note di sclerosi dei vasi.

Milza. — Perisplenite diffusa. Lieve sclerosi ialina delle piccole arterie non diffusa ai setti ed alle trabecole. Modica distensione dei seni venosi con atrofia corrispondente dei cordoni di Billroth.

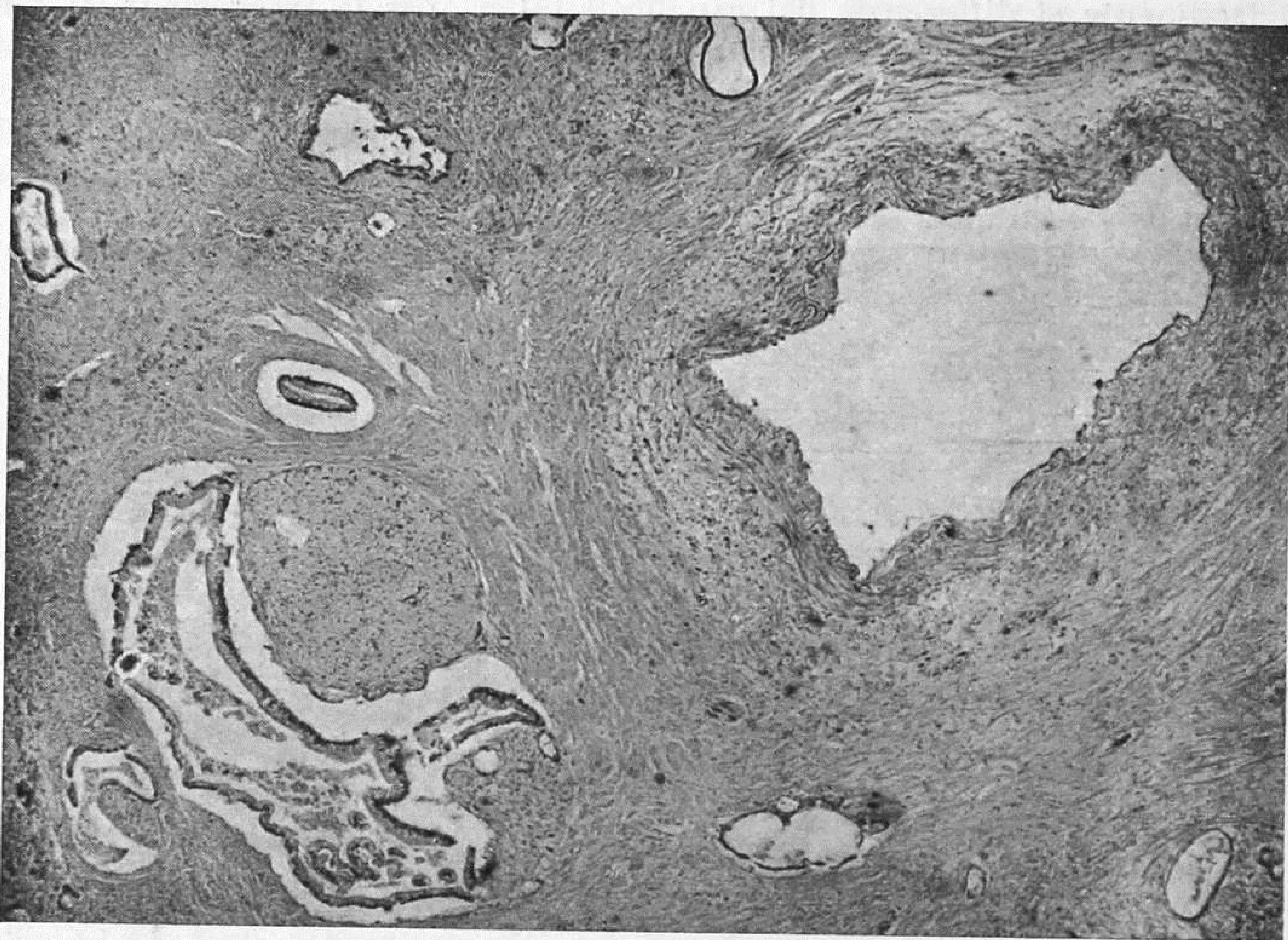


Fig. 3. — Zona sclerotica del neoplasma in corrispondenza del fegato. Tubuli neoformati in contiguità con fascetti nervosi.

Rilievi clinici, anatomo-istologici e considerazioni conclusive.

Come ho premesso il caso in studio offre la opportunità di ricordare qualche dato in riferimento ai tumori primitivi delle vie biliari, di esporre alcune considerazioni in riguardo alla diagnosi, al decorso, alla sintomatologia presentata, e di mettere in giusto rilievo dei reperti istologici non privi d'interesse.

Prendiamo dapprima in esame qualcuno dei dati offertici dalle osservazioni statistiche. Dalle Magne e Chini riferiscono come il cancro delle vie biliari sia più frequente nelle donne, ed il fatto si volle spiegarlo con la maggior frequenza in queste della calcolosi biliare. Al qual proposito Donati rammenta che 11 volte su 34 casi del carcinoma del confluente coledoco-cistico-epatico furono riscontrati calcoli nella cistifellea. Cantele recentemente offre questi dati ricavati da 19.000 necroscopie: cancri delle vie biliari: casi 27. Diciotto in donne, 9 in uomini. Cancrocirrosi: casi 55: 53 in maschi, 2 in femmine. Neoplasmi maligni in fegato apparentemente normale: casi 64. Maschi 45, femmine 19. Zesas invece su 32 casi di cancro del dotto epatico ne trova 20 in uomini, 12 in donne.

Circa l'età pare accertato che i blastomi epiteliali di tipo immaturo primitivi nelle vie biliari si osservino generalmente nell'età adulta ed avanzata della vita. Cantele su 27 casi non ne ha trovato alcuno al di sotto del 40° anno. Wjlejschanin asserisce per i cancri del dotto epatico, che l'età oscilla dai 50 ai 70 anni. Mi limito a segnalare questi pochissimi dati raccolti da recenti sta-

tistiche. Sarebbe agevole aggiungerne altri, ma non apparisce necessario poichè agli effetti della diagnosi non hanno una particolare importanza.

Lo stesso dicasi per alcuni sintomi generali, come l'astenia, e locali, come quelli osservati in corrispondenza dei polmoni e del cuore che non presentano nessuno speciale significato e sono comuni ad altre malattie gravi e rapportabili alla debolezza del miocardio, all'alterata crasi sanguigna, all'anemia secondaria, ecc.

Per quanto riguarda la febbre nel caso in esame si è osservato uno stato febbrile continuo, lieve, leggermente remittente. Già da tempo si è richiamata l'attenzione sulla febbre nei tumori maligni (Pescarolo) ed in particolare in quelli del fegato. Dalle Magne (loco citato) fin dal 1894, trattando di questo sintoma affermava che si riscontra nel 14 % dei tumori epatici. Da allora le osservazioni sono andate moltiplicandosi. Nel caso attuale però nella sua interpretazione non dovremmo dimenticare che coesisteva un processo di mesenterite retrattile e di peritonite cronica con focolai multipli.

Fu anche ripetutamente richiamata l'attenzione sulle modificazioni volumetriche della cistifellea in conseguenza di tumori che interessino le grandi vie biliari e sul valore diagnostico che tali modificazioni potrebbero assumere. Anzi venne affermato che nella occlusione neoplastica del coledoco si avrebbe dilatazione della cistifellea, mentre nella ostruzione per calcolosi si avrebbe retrazione (legge di Courvoisier e Terrier). Giustamente però si obietta che se la legge di Courvoisier e Terrier ha valore per la prima parte (perchè in effetti generalmente si trova aumentata di volume nei tumori del coledoco, della papilla, e del cistico, ed in circa la metà dei casi di tumori del confluente e dell'epatico) non corrisponde altrettanto nella sua seconda parte perchè nella calcolosi può anche dilatarsi per l'accumulo di calcoli e per processi infiammatori concomitanti o conseguenti.

Un elemento di notevole importanza per la diagnosi viene offerto dalla rapidità del decorso, specie quando si osserva un decadimento organico, grave, precoce, dopo la comparsa dell'ittero. In ogni modo si ritiene accertato che i tumori primitivi delle vie biliari ed anche del fegato abbiano una breve durata da un minimo di un mese ad un massimo di undici mesi (Garbarini). Questa affermazione in linea generale deve essere accolta tenendo però presente che non sempre è facile stabilire l'inizio dei processi morbosi, e che qualche volta quello che noi avvertiamo come segno iniziale non è che un sintomo rivelatore della cessazione di un periodo di latenza, oppure rappresenta un fatto del tutto accidentale ed indipendente. Nella osservazione descritta l'ittero comparve verso la metà del gennaio e l'esito letale si ebbe in meno di due mesi senza segni di un grave deperimento organico.

In questa la rapidità del decorso, la intensità e la progressività dell'ittero, la comparsa di ascite e di un modico tumore di milza (constatato al tavolo anatomico), l'aumento di volume del fegato ed il rilievo di una tumefazione rotondeggiante, dura, a superficie liscia, in sede vescicolare, costituiscono un gruppo di fatti obbiettivi di non dubbio significato, tanto più che l'itterizia si è stabilita abbastanza lentamente accentuandosi subito dopo in modo progressivo, e l'ascite è comparsa dopo l'ittero in grado notevole mantenendo il carattere di un lieve e persistente aumento. La loro importanza deriva dal trovarsi insieme riuniti e ciò concede qualche considerazione di ordine diagnostico se non altro in linea d'ipotesi.

Nella ostruzione neoplastica delle grandi vie biliari extraepatiche l'ittero non manca quasi mai e anche nei tumori del cistico raggiunge un notevole grado di intensità. Invece può non osservarsi od essere lieve nel cancro primitivo e massivo del fegato se non sia localizzato in vicinanza dell'ilo o non abbia infiltrato le linfoghiandole ilari (nel quale caso talora compare intenso e precoce) ovvero dato mestatasi multiple ed estese al fegato. In modo conforme si comporta l'ascite che si determina in conseguenza di compressione della porta o di diffusione rapida del tumore all'addome: il versamento allora ripete la sua origine da disseminazioni carcinomatose peritoneali.

Nei tumori secondari l'ittero, l'ascite ed il risentimento splenico si trovano, ma varia la loro intensità e possono anche mancare. Nella così detta cancro-cirrosi la diagnosi presenta molte difficoltà o è addirittura impossibile perchè la sintomatologia poco diversifica da quella di una comune cirrosi atrofica. E quindi spesso si osservano disturbi gastrici che facilmente deviano il giudizio verso il cancro dello stomaco. Non costante il tumore di milza con la piletrombosi. L'ittero può mancare o notarsi un lieve subittero. Nel cancro della testa del pancreas generalmente troviamo assenza di ascite e di tumore di milza, in quello dell'ampolla di Vater l'ittero anche intenso, talvolta aumento della milza, ma non ascite. La rapidità del decorso ed il difetto di ogni segno premonitore contrasta la ammissibilità sia della cirrosi ipertrofica sia di quella atrofica in periodo ipertrofico. Di più manca ogni dato anamnestico a riguardo, non si ebbero disturbi gastrici o della funzione renale rapportabili alla cirrosi nè di altri territori del circolo portale. Così pure per ammettere la sifilide epatica mancano troppi dati a cominciare dalla negatività della reazione di Wassermann. La febbre, la intumescenza della regione della vescichetta biliare, l'ittero e l'ascite, la leucocitosi, potevano piuttosto far pensare alla cisti da echinococco suppurata della faccia inferiore del fegato verso la regione ilare o anche ad un tumore delle vie biliari che comprimesse la porta hepatis. Le alterazioni renali osservate al tavolo anatomico e confermate dal reperto microscopico, sono espressione dell'alterata funzionalità epatica e giustificano la scarsità dell'urea e l'azotemia poco elevata. Laurenti che ha studiato il comportamento dell'urea nei tumori maligni del fegato conclude confermando come in questi sia costante una notevole ipoazoturia in rapporto diretto con le condizioni di alterato ricambio.

L'anemia e la leucocitosi trovano esauriente spiegazione nel tumore maligno sia ammettendo che si liberino particolari tossine dal metabolismo e dalla autolisi degli elementi neoplastici, sia ammettendo un'azione diretta o indiretta attraverso meccanismi complessi sugli organi ematopoietici. Per quanto riguarda la leucocitosi, è ben noto come nei tumori maligni ed in ispecie nel cancro sia frequente la eosinofilia locale che venne messa in relazione con sostanze elaborate dal tumore stesso ad azione chemiotattica positiva (Battaglia).

Anche Ferrata afferma che la leucocitosi nei tumori maligni non è costante. Mentre mette in dubbio che i prodotti del ricambio delle cellule cancerigne esercitando un'azione chemiotattica positiva intervengano nel determinarla, rammenta come il reperto di una leucocitosi di notevole grado, con passaggio in circolo di mielociti e di eritrociti nucleati, si realizzi quando il tumore produce metastasi negli organi ematopoietici.

Ma non è a questa che intendo riferirmi bensì a quella che risulta dall'esa-

me ematologico e si rinviene nel cancro come nel sarcoma, ricordando che non rappresenta un reperto costante, poichè, dipende da particolari condizioni, da presenza di fatti degenerativi negli elementi neoplastici o anche dallo stato di cachessia (Nägeli). Nel presente caso la leucocitosi era lieve dimostrandosi così una scarsa reazione agli stimoli leucocitogeni, ma rammento di aver di recente osservato un caso di tumore primitivo del fegato nel quale i leucociti raggiungevano la cifra di 40.000. L'infermo aveva presentato una sindrome dolorosa addominale localizzata in prevalenza agli ipocondri specie al destro, emaciazione, lievi temperature. Il tumore occupava il lobo di Spigelio e nella sua parte centrale presentava aspetto necrotico.

La positività della reazione di Jimans Van den Berg (proposta per differenziare nel siero di sangue la bilirubina da stasi o diretta da quella funzionale o indiretta) nulla ha aggiunto alla diagnosi. La mancanza della tripsina nel succo pancreatico può dipendere dallo scarsissimo flusso biliare la cui reazione, neutra o quasi, interviene a smorzare l'acidità del chimo acido.

E siccome l'optimum di reazione per la tripsina di norma resta più dal lato della alcalinità, la sua mancanza nel duodeno può anche essere riflessa. E così dicasi della steapsina poichè sono i sali biliari quelli che esercitano un'azione attivante sulla lipasi pancreatica, forse perchè attivano una prosteapsina inattiva.

La scarsezza della stercobilina e l'abbondanza dei grassi si spiegano con la piccola quantità di bile immessa nell'intestino, il versamento libero, con caratteri di trasudato nei peritoneo con la neoplasia delle vie biliari extraepatiche (che macroscopicamente si presentava come un cingolo stenotico cicatriziale) e così la mesenterite retrattile deve cioè interpetrarsi di origine meccanica come l'ascite nella cirrosi.

Ciascuno di questi sintomi, considerati isolatamente, non assume speciale importanza. Ma l'interesse deriva dall'averli trovati riuniti e specialmente alcuni e tra questi, la presenza contemporanea di un ittero grave e di una ascite di notevole grado, stabilitasi rapidamente durante il breve periodo di osservazione clinica. Analizzando partitamente i singoli casi raccolti nella letteratura, di cui ho potuto seguire un buon numero e che non riferisco per brevità e perchè in buona parte raccolti in qualche monografia sull'interessante argomento, ho ricavata la convinzione che nessuno sia paragonabile a quello da me studiato o ben pochi.

In un discreto numero dei casi descritti l'ascite manca, o compare quando il neoplasma si diffonde al peritoneo ed all'ilo del fegato, oppure è in così scarsa quantità da farla ritenere in dipendenza di un'alterazione del centro circolatorio piuttosto che di uno ostacolo del circolo portale (Montanari).

L'inizio subdolo, l'assenza di ogni segno premonitore, la itterizia precoce, intensa, persistente e progressiva, il decorso rapido in meno di due mesi, la mancanza di infiltrati ghiandolari all'intorno del duodeno, in vicinanza del pancreas, all'ilo del fegato, in prossimità ed a distanza del tumore costituiscono elementi non trascurabili di giudizio. È notorio infatti come il cancro dei grandi condotti biliari presenti tre importanti caratterstiche cliniche: di essere quasi sempre primitivo, di evolvere con notevole rapidità, di non generalizzarsi che eccezionalmente. La rarità con cui si generalizza dipende dal fatto che di norma ostruisce assai presto le principali vie escretrici della bile determinando un ittero grave che conduce all'esito letale prima che alla forma-

zione di metastasi. Wjlegschanin, trattando dei tumori maligni del dotto epatico parla di mancanza di metastasi perchè il decorso è molto rapido. Donati riferendosi a 28 casi di cancro riporta come solamente in 3 esistessero metastasi al fegato. Nella sua osservazione esisteva un tessuto duro di aspetto cicatriziale, frammezzo al quale si vedevano il cistico, l'origine del coledoco e l'epatico. Kaufmann accenna nettamente a forme infiltrate, primitive nelle grandi vie biliari di adenocarcinomi scirrosi, duri anulari così poco estesi da passare anche inosservati ed alla mancanza spesso di metastasi anche nelle linfoghiandole regionali (portali e retroperitoneali).

Il caso da me osservato rientra evidentemente in questo gruppo. E sono sufficienti i riferimenti già dati, anatomici e clinici, per dimostrarlo. Veniamo quindi senz'altro ad esporre qualche considerazione fondata sui risultati della necroscopia e degli esami istologici.

Che trattisi di un tumore epiteliale di tipo immaturo delle grandi vie biliari extraepatiche non v'ha dubbio. Già l'indagine macroscopica aveva rilevato un aspetto adenomatoso in corrispondenza dell'ampolla di Vater, un'apparenza cicatriziale di tessuto sclerotico nel punto in cui l'epatico si unisce al cistico; dilatazione delle vie biliari e della cistifellea a monte del cingolo stenotico, disseminazione al fegato di noduli di ripetizione in numero piuttosto scarso. L'esame istologico d'altra parte ha messo in evidenza come la infiltrazione neoplastica con identici caratteri comprenda ugualmente il coledoco allo sbocco nella papilla, la parte mediale della porzione discendente del duodeno, la parete del cistico ed il fegato con speciali modalità di distribuzione negli spazi di Kiernan. Deve ammettersi la primitività della localizzazione neoplastica nei dotti biliari extraepatici malgrado che le alterazioni nel fegato appaiono più manifeste per molteplici considerazioni:

1) per l'aspetto macroscopico degli infiltrati del fegato, definiti come noduli di ripetizione;

2) per la via di diffusione chiaramente segnata lungo la distribuzione dei condotti escretori e dalla ectasia dei vasi biliari a monte dell'anello stenosante formato dal tumore;

3) per la conoscenza di numerosi casi di blastomi delle vie biliari di tipo scirrotico, con sclerosi di grado molto cospicuo e tali da simulare un aspetto cicatriziale e da non permettere il loro riconoscimento;

4) per la struttura istologica del tumore, identificabile con quella dei neoplasmi primitivi dei condotti biliari derivanti dall'epitelio delle ghiandole mucipare;

5) perchè è abbastanza frequente di osservare nei tumori maligni un accrescimento più rapido ed esteso nei noduli metastatici in confronto di quello che si ha nel punto da cui originano;

6) per l'assenza di infiltrati nelle ghiandole regionali;

7) per i caratteri strutturali osservati nel fegato. Se il tumore fosse qui primitivo e originato dai vasi biliari intraepatici, si dovrebbero vedere forme di passaggio da quelli ai tubuli neoplastici, mentre invece con l'esame istologico si è notata la coesistenza di vasi biliari affatto modificati nella loro struttura e disposti negli spazi di Kiernan e tubuli, irregolarmente disposti con schietto carattere neoplastico a quelli contigui e del tutto indipendenti, che ripetono le immagini istologiche osservate nelle pareti dei condotti biliari;

8) per la rarità di diffusioni metastatiche in questi da parte di tumori che abbiano localizzazione al fegato, mentre generalmente si osservano quando si abbiano neoplasmi del pancreas, del duodeno, dello stomaco o della cistifellea. Nel caso da me descritto il pancreas, lo stomaco e la cistifellea non presentavano alcuna alterazione e la infiltrazione del duodeno appariva secondaria a quella del coledoco;

9) per la relativa frequenza di fenomeni cirrotici nei tumori epiteliali primitivi del fegato, non solamente in quelli che derivano dalle cellule epatiche (epiteliomi epatocellulari) ma anche in quelli che iniziano dalle cellule biliari (epiteliomi colangiocellulari).

Dalle considerazioni esposte si ricavano le seguenti conclusioni:

I. - *Il tumore deve considerasi come primitivo delle grandi vie biliari extraepatiche e secondario del fegato.*

Non si tratta di un reperto di eccezionale rarità ma in ogni modo non lo si trova di frequente. Certamente il cancro primitivo dei dotti biliari si osserva con minore frequenza di altri del fegato e della cistifellea in corrispondenza della papilla duodenale dell'epatico o del cistico o del confluente coledoco-cistico-epatico quando comprende il segmento sottoepatico all'ilo del fegato, determinando spesso una stenosi ad anello con gravi conseguenze anche se non raggiunge notevoli dimensioni.

Le statistiche — compiute in base a materiale anatomo-patologico — per quanto riguarda i tumori primitivi del fegato, compresi quelli delle vie biliari sono presso a poco concordi. Così Man trova la causa di morte in tumori primitivi del fegato nel 0,0590 %, Hale-Withe nel 0,09 % (calcolo di 11.000 sezioni), Goldzieher e Bokaj nel 0.03 % (calcolo di 60.000 sezioni). Winternitz ammette che i cancri primitivi del fegato non oltrepassino il 0,03 % praticando il calcolo su 3600 autopsie, Clawson lo trova una volta su 5100 necroscopie, Redaelli giunge ad una percentuale complessiva del 0,09 (su 5050) che supera quella dei precedenti autori. Nella statistica di Eggel che, per quanto non recente è tra le più complete, 100 su 117 casi corredati da reperto istologico derivano dalla cellula epatica, i rimanenti dagli epiteli dei condotti biliari. Donati riferendo sul suo ricorda altri 33 casi raccolti di carcinomi del confluente coledoco-cistico-epatico. Da un lavoro di Renschaw — riferito da Bertini — risulta che su 20 casi di carcinoma primitivo delle vie biliari, operati nella Clinica Mayo, in dodici il tumore partiva dal coledoco, in 4 dallo sbocco del cistico, e nei rimanenti dal coledoco, dall'epatico, e dal cistico insieme.

Un importante contributo per il numero delle osservazioni riportate, per la completezza delle indagini eseguite e per le considerazioni svolte è quello del Dalla Valle. L'A. riferisce su 34 casi raccolti in ben 24.500 necroscopie, eseguite nell'Istituto di Anatomia Patologica di Parma. In 12 il punto di partenza era il confluente, in 9 il coledoco, in 9 pure la papilla, in 3 il cistico. In uno solo era interessato l'epatico ma secondariamente: si trattava di una donna in precedenza operata di tumore maligno primitivo del cistico. L'A. dopo avere svolto interessanti considerazioni etio-patologiche ricorda come spesso i tumori primitivi delle vie biliari sieno molto piccoli, alcune volte peduncolati, o a cavol fiore o a placca con tendenza a propagarsi per contiguità.

Cantele su di un complesso di 19.000 autopsie dell'ospedale civile di Ve-

nezia ha riscontrato 44 casi di cancro primitivo, 55 di cancro-cirrosi, 27 di cancro primitivo delle vie biliari. Di questi 19 della cistifellea, 3 del dotto cistico, 2 dell'epatico, 3 di un punto imprecisabile. Wilegschanin nel lavoro già citato, rammenta oltre 32 osservazioni di tumore maligno del dotto epatico. Da una statistica di Kowacs di data recente (1930) che raccoglie le osservazioni di tumori delle vie biliari nell'ultimo decennio, risulta ancora una volta confermata la frequenza dei cancri della cistifellea (osservati in 30 casi) in confronto di quelli dell'epatico (2), della papilla di Vater (4), del punto di confluenza del cistico col coledoco (2), del coledoco (4). Pure in una pubblicazione molto recente di Bertini sul carcinoma primitivo del cistico l'A. riferisce di averne raccolti solo 13 casi controllati sicuramente al tavolo anatomico o con atto operativo ed esaminati istologicamente.

La forma anatomica è abbastanza spesso la scirrosa. Gli autori francesi parlano anche di « Cancer en choufler » e di « Champignon cancereux » per la somiglianza col cavolfiore o con formazioni fungose. È più giusto parlare di forme nodulari ed infiltranti che talvolta si associano. In qualche caso fu descritta una struttura papillare o adenomatosa (di cui si definisce la malignità per il fatto delle metastasi più che per la morfologia degli elementi) o adeno-carcinomatosa. In questo accanto a struttura schiettamente fibrosa si sono osservati degli aspetti adenomatosi e cistici con diffusione anche a distanza. Per cui si addiviene alla conclusione:

II. *Per l'aspetto anatomico, per i caratteri istologici, per la sede e per la diffusione il tumore deve essere definito come fibroadeno-carcinoma cistico delle vie biliari extraepatiche.*

La istogenesi delle neoplasie derivate dai condotti biliari fu argomento di studio nei singoli casi per cercare di precisare se provengano o dall'epitelio di rivestimento o da quello delle ghiandole mucipare. Non sempre risulta facile tale precisazione per lo spiccato polimorfismo o per il grado di immaturità delle cellule, o per modificazioni di tipo metaplastico conseguenti alla proliferazione connettivale o per alterazioni di tipo degenerativo. In alcuni tumori scirrotici la sclerosi connettivale può assumere un carattere dominante in modo che le cellule si presentano basse, molto assottigliate, con protoplasma ridotto, con diminuzione del rapporto nucleo-citoplasmatico, con scomparsa dei limiti tra cellula e cellula. In queste condizioni appaiono ben diverse dagli epiteli delle ghiandole mucipare ed è difficile dire se trattasi di epiteli cubici o cilindrici modificati. In altre il connettivo ha distribuzione alveolare o villosa ed allora l'aspetto d'insieme si allontana così da quello degli epitali di rivestimento come da quello dell'epitelio ghiandolare. In altre infine si ha un tumore gelatinoso perchè prevale la degenerazione mucosa e colloide degli elementi, aumentati di volume, diffusamente colorabili con la ematossilina con nucleo spostato alla periferia. Howald, Pepere ed altri AA. ritengono dallo studio dei loro casi che il punto di origine sia da ricercarsi negli epiteli ghiandolari. Le osservazioni sopra esposte permettono di concludere:

III. *I caratteri morfologici degli elementi del tumore confermano la sua derivazione istogenetica dagli epiteli delle ghiandole mucipare comprese nei grandi condotti biliari.*

La questione della derivazione dall'epitelio cilindrico di rivestimento o da quello delle ghiandole mucipare fu ampiamente discussa anche per i neo-

plasmi della cistifellea, venendo alla conclusione che possano originare tanto in un modo quanto nell'altro. Si volle poi affermare che nel primo caso si avrebbe più comunemente la forma infiltrante scirrotica, nel secondo la adenocarcinomatosa con produzione di tubuli o di otricoli ghiandolari con molta minor tendenza alla infiltrazione. Lo studio bibliografico dei casi di tumore dei condotti biliari non conferma che il tipo anatomico della neoplasia sia in dipendenza dalla origine dall'epitelio di rivestimento o ghiandolare. L'esame istologico ha dimostrato una singolare modalità di diffusione nel fegato negli spazi porto-biliari. Tale modalità è così netta che si potrebbe definirla sistemica. È evidente come debba esser posta in relazione con dirette anastomosi linfatiche, tra i linfatici dei condotti biliari ed il parenchima epatico. Il fatto apparisce interessante anche se non molto esteso poichè mancava ogni infiltrazione nei linfatici prossimiori alla localizzazione primaria e perchè — come accennammo — spesso evolvono con grande rapidità prima che si producano metastasi. Ciò è affermato da numerosi AA. Anzi a questo proposito Wjlegschanin richiama l'attenzione sulla importanza clinica di questo fatto per eventuali interventi. Chini invece a proposito dei cancri del cistico rileva che dà metastasi più o meno estese in una proporzione molto maggiore di quella degli altri carcinomi delle vie biliari, diffondendosi quasi costantemente alla cistifellea ed al fegato. Dai reperti osservati si deduce la conclusione:

IV. *L'esame istologico mentre conferma la secondarietà degli infiltrati del fegato e la possibilità di stabilirsi di metastasi malgrado il rapido decorso (meno di due mesi) mette in evidenza una particolare modalità di distribuzione quasi sistemica negli spazi di Kiernan, per i rapporti dei linfatici parenchimali con quelli dei condotti escretori.*

Il comportamento del tumore rispetto ai nervi costituisce un altro punto meritevole di un qualche accenno. La micro-fotografia riprodotta e la descrizione istologica ne dànno ampia documentazione (microgr. IV). Ritengo il reperto interessante per due ordini di considerazioni: 1) per la conoscenza che i nervi in genere oppongono resistenza notevole alla invasione neoplastica (come già da molto tempo dimostrarono Cornil e Ranvier) anche di fronte a tumori di alta potenzialità aggressiva ed infiltrativa; 2) per il fatto che il reperto venne riscontrato in un certo numero di neoplasie delle vie biliari o del fegato. Ciò mette in luce la evenienza di una particolare disposizione o tropismo in queste a diffondersi lungo i fasci nervosi oppure (molto più probabilmente) che esistano delle correlazioni tra i linfatici delle grandi vie biliari e gli spazi linfatici perineurali ed endoneurali nelle numerose formazioni nervose che decorrono in questa regione. È merito di Colomiatti di avere per primo comprovato in un magistrale lavoro la possibilità di diffusione dei neoplasmi nei nervi spinali e simpatici affermando circa la disseminazione dei tumori maligni che « questa può avvenire per diverse vie e cioè per la via dei vasi linfatici e per quella dei vasi sanguigni alle quali qui io ne aggiungo una terza che è la via dei nervi ». Su 22 donne malate di cancro dell'utero ne osservò 17 nelle quali il tumore aveva invaso i nervi simpatici. Egli dimostrò che la penetrazione delle cellule cancerose avviene « direttamente negli spazi linfatici dei nervi medesimi, determinata dall'esser questi invasi dal tumore estesosi grandemente dai visceri stessi ai tessuti che li circondano » e nei quali si trovano i nervi in questione. La diffusione del

cancro lungo i nervi del sistema cerebro-spinale avviene con lo stesso meccanismo « perchè in essi non havvi alcuna diversità di costituzione in ciò che spetta la struttura del connettivo che entra a far parte del loro contesto, perchè cioè sono muniti degli stessi spazi linfatici perinervosi ed endonervosi, medesimamente disposti a favorire la migrazione cancerosa ». Da quando il Colomiatti scriveva queste parole (1876) le osservazioni si sono moltiplicate (Ernst, Donati, Moschowitz, Chini, Basten) in gran numero.

Nel citato lavoro del Dalla Valle è riportato un chiaro disegno che illustra la penetrazione di cordoni neoplastici nello spazio di Ranvier, senza in-

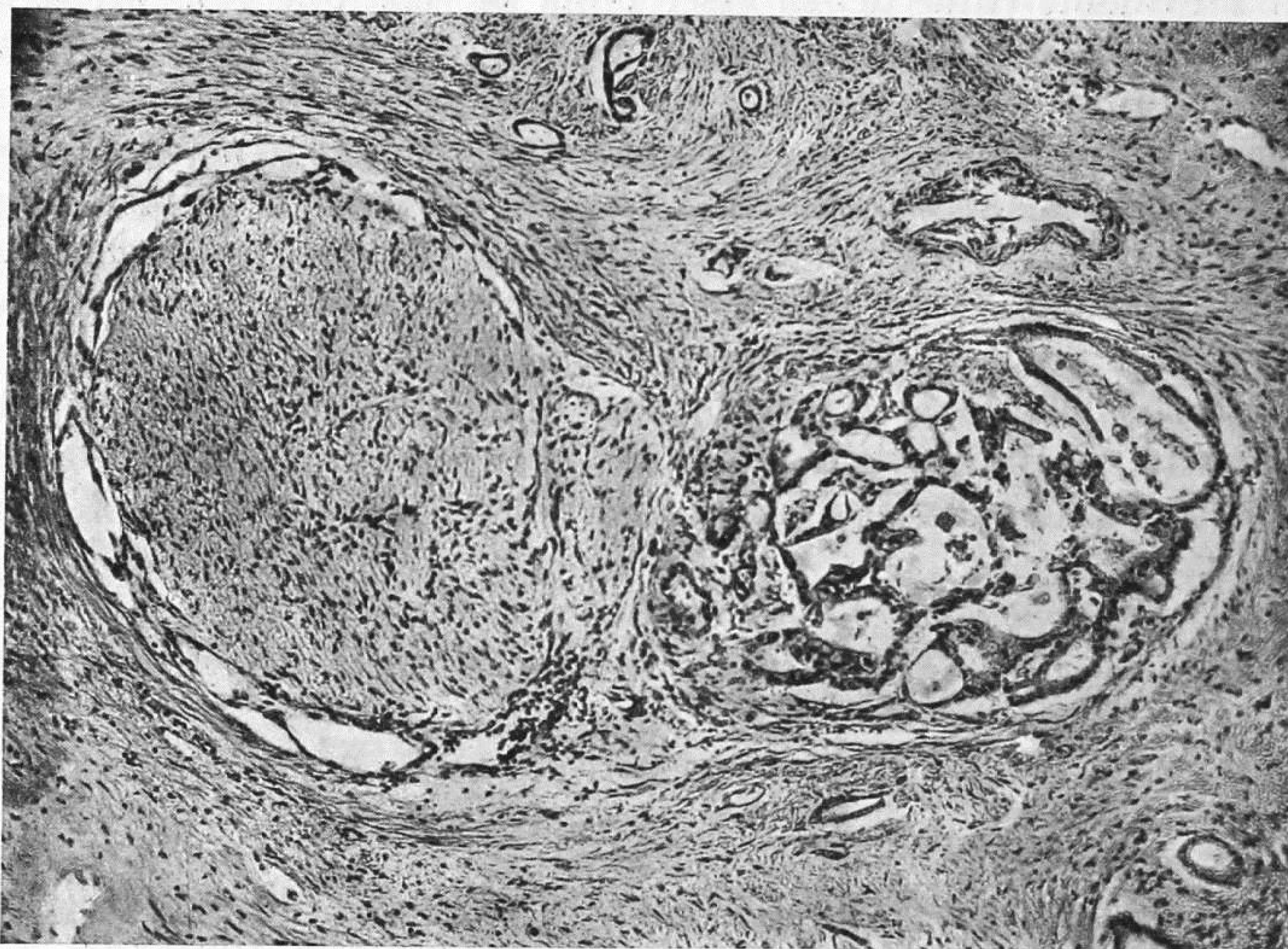


Fig. 4. — Sezione trasversale di un nervo. Infiltrazione del perinervio da parte della neoplasia.

vasione delle guaine di Henle in un caso di cancro fibroso ad epitelio cilindrico del confluente. Senza diffondermi più oltre su l'argomento, per non deviare dall'assunto propostomi, mi limiterò ad enunciare la conclusione:

V. *L'indagine microscopica rivelando in numerosi campi la infiltrazione della neoplàsia negli spazi linfatici peri- ed endoneurali conferma la relativa frequenza di tale reperto nei tumori che ripetono la loro origine dalle vie biliari.*

Nei riguardi dei blastomi delle vie biliari venne ampiamente discussa da numerosi AA. la esistenza di eventuali rapporti patogenetici con la calcolosi. La deduzione di un rapporto causale derivava dalla frequenza (95 %) segnalata da Siegert della associazione con la calcolosi nei cancri della cistifellea, tale che si volle intravedere nella colelitiasi uno stato precanceroso. Secondo Konietzkj i calcoli si troverebbero nel 15 % nei cancri delle vie biliari. Kaufmann invece afferma che in generale il cancro dei dotti non si trova insieme alla litiasi, a Wjlegschanin che il cancro dell'epatico difficilmente si accompagna a calcolosi. Zesas ne avrebbe riscontrati descritti solo 4 casi. Lo studio completo dell'attuale permette la conclusione.

VI. *Il reperto di autopsia avendo del tutto esclusa la presenza di calcoli o di sabbia biliare nel letto dei condotti esplorati, mentre non permette di ammettere in ipotesi un qualsiasi rapporto patogenetico tra il cancro e la calcolosi nel caso in esame, conferma i rilievi poco sopra esposti.*

Volendo completare la discussione della osservazione fatta dovrebbe aggiungersi qualche considerazione sulla possibilità di dare metastasi da parte di tumori che presentano strutture istologiche polipose od adenomatose, non contraddistinte da alcuno speciale carattere che accenni alla atipia ed alla malignità. Senza voler trarre alcuna conclusione in proposito di ordine particolare, e tanto meno di ordine generale, ritengo opportuno di ricordare come gli infiltrati in prossimità del duodeno mostrassero proprio un aspetto di adenoma per l'abbondanza del tessuto ghiandolare, per la disposizione seriale dei tubuli neoformati, per lo scarso connettivo di sostegno. E ritengo anche opportuno di mettere in rilievo come recenti lavori che si collegano alla conoscenza degli stati precancerosi e dei processi catabiotici ed anabiotici (Fejrter) mettano precisamente in chiara evidenza i rapporti del cancro con le forme polipose dell'intestino e la difficoltà di precisare il grado di malignità istologica in talune delle neoplasie.

In compendio delle diverse osservazioni di carattere clinico, anatomico ed istologico svolte si ricava come ultima conclusione:

VII. *L'interesse del caso osservato è rappresentato non solamente dalla localizzazione, dal tipo anatomico e da alcune particolari modalità dello sviluppo e della diffusione, ma da un complesso di segni che hanno trovato piena giustificazione e conferma nei vari reperti.*

RIASSUNTO.

Esposti brevemente la storia clinica ed il reperto anatomico, per i caratteri istologici del tumore l'A. conclude trattarsi di fibro-adeno-carcinoma cistico, primitivo delle grandi vie biliari, essendo interessato il cistico, la parte mediale della porzione discendente del duodeno nel punto di apertura del coledoco nella papilla maggiore, ed il coledoco nella sua parte iniziale dietro la flessura duodenale superiore.

Fatti alcuni rilievi di ordine statistico e diagnostico, di indole generale e particolari al caso in esame, ricordata la rapidità del decorso e la mancanza di calcoli o di concrezioni nei dotti esplorati, ciò che permette di escludere in questo, a differenza di altri, qualsiasi rapporto patogenetico tra il cancro e la calcolosi — l'A. tratta singolarmente di alcuni reperti istologici che meritano speciale considerazione per l'interesse che presentano. Dopo aver pertanto discusso i caratteri istogenetici che fanno ritenere essersi il blastoma — primitivo delle grandi vie biliari — originato dagli epiteli delle ghiandole mucipare presenti nei grandi dotti biliari, e messa in rilievo la particolare modalità di distribuzione quasi sistemica negli spazi di Kiernan delle metastasi al fegato (per cui si prospetta un rapporto tra i linfatici parenchimali e quelli dei condotti escretori), richiama l'attenzione sulla presenza di infiltrati neoplastici negli spazi peri- ed endoneurali confermando la relativa frequenza di tale reperto nelle neoplasie che derivano dalle vie biliari.

LAVORI CITATI.

BASTEN. *Ueber das Wachstum des Zylindroms im Nerven.* Frankf. Zeitschr. f. Path., vol. XVI, 1915.

BATTAGLIA. *Sul significato della eosinofilia locale nei tumori maligni.* Tumori, vol. XII, 1927.

BERTINI. *Sopra un caso di carcinoma primitivo del dotto cistico.* Il Cancro, vol. II, 1931.

CANTELE. *Carcinoma del fegato in una bambina di 6 anni.* Tumori, 1931.

CHINI. *Contributo alla conoscenza del cancro primitivo del dotto cistico.* Il Morgagni, 1906.

CLAWSON. *Statistica dei carcinomi primitivi del fegato.* Pathologica, 1923.

CORNIL e RANVIER. *Manuel d'Histologie pathologique.* Ed. Alcan, Parigi, 1901.

COLOMIATTI. Giornale della R. Accademia Medica di Torino, 1876.

DALLE MAGNE. Lubarsch's Ergebnisse, 1894.

DALLA VALLE. *Contributo alla conoscenza dei tumori primitivi delle grandi vie biliari e della papilla di Vater.* Giornale di Clinica Medica, n. 13-14-15-16-17, 1923.

DONATI. *Sopra a un caso di carcinoma primitivo dei dotti biliari.* Arch. p. le Sc. Med., vol. XXVIII, 1904.

ID. *I carcinomi primitivi dei dotti biliari extraepatici.* (*Studio clinico patologico*). Clinica Chirurgica, 1905, pag. 580, 598, 665, 684, 725, 740.

EGGEL. *Ueber das primäre Carcinom der Leber.* Ziegler's Beitr., vol. XXX, 1901.

ERNST. *Ueber dar Wachstum und die Verbreitung bösartiger Gesschwülste, insbesondere des Krebses in den Lymphbahnen der Nerven.* Ziegler's Beitr. Suppl., VII, 1905.

FEYRTER. *Zur Geschwülstlehre* (*Nach Untersuchungen am menschlichen Darm*). *Polipen und Krebs.* Ziegler's Beitr., vol. 86, 1931.

FERRATA. *Le Emopatie*, vol. II, Soc. Ed. Libraria, 1934.

GARBARINI. *Tumori del fegato e delle vie biliari.* Tip. Rossi Ubaldi, Parma, 1907.

GOLDZIEHER e BOKAI. Lubarsch's Ergebnisse, 1913.

HALE-WITHE. Citato da CANTELE

HOWALD. *Das primäre Carcinom des hepaticus und choledocus.* Diss. Bern, 1890.

KAUFMANN. *Pathologische Anatomie.* Ed. W. de Gruyter, Berlino, 1931.

KONIETZKI. Lubarsch's Ergebnisse, 1911

KOWACS. *Ueber das primäre Carzinom d. Leber und d. Gallengänge.* Zeitschr. f. d. Ges. Chir., vol. LII, 1900.

LAURENTI. Policlinico, Sezione Chirurgica, 1922.

MAN. Citato da CANTELE.

MONTANARI. *Carcinomi primitivi del fegato.* Riv. Clin. Med., 1932.

MOSCHCOWITZ. *Krebsinfiltration des Plexus solaris, mit Bemerkungen über das Anftreten von Karzinom in Nerven.* Virchow's Arch., vol. 218, 1914.

NÄGELI. *Blutkrankh. und Blutdiagnostik.* Ed. Springer, 1923.

PEPERE. *I tumori primari del fegato.* Ed. Pasquale, Napoli, 1902.

PESCAROLO. *La febbre nei tumori maligni, specie nel carcinoma.* Minerva Medica, 1929, vol. II, pag. 97.

REDAELLI. *Epatiti parenchimatose, epatiti interstiziali croniche e tumori epiteliali del fegato.* Pavia, Tip. Coop., 1926.

RENSCHAW. *Malignant neoplasm of the extraepatich biliary ducts.* Arch. of Surg., vol. 76, 1922.

SIEGERT. Lubarsch's Ergbnisse, 1893.

WJLEGSCHANIN. *Über primäre bösartige Neubildungen des Duct. epatici.* Frankf. Zeitschr., vol. XXXV, 1927.

WINTERNITZ. *Statistica dei carcinomi primitivi del fegato.* Pathologica, 1923.

ZESAS. Zeitscr. f. Klin. Med., vol. 69, 1910.

Roma, 1934 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLI Roma, 1° Dicembre 1934 - XIII Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Semeiotica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. G. Bastianelli.

Le proteine del plasma nelle malattie del fegato.

Dott. Giuseppe Lazzaro e Camillo Gullini.

In molti malati di malattie diverse, tra cui venti di cirrosi del fegato, ricevuti durante un anno nel nostro servizio abbiamo determinato il contenuto di proteine nel plasma e nel liquido ascitico.

Nello stesso tempo in questi malati abbiamo fatto la reazione di Takata-Ara (modificazione Jezler) e determinato il contenuto di triptofano nel siero. I risultati sono stati riferiti in altre pubblicazioni. La determinazione quantitativa delle proteine è stata la base necessaria di queste ricerche.

Specialmente in questi ultimi anni sono state pubblicate da diversi Autori numerose ricerche sul comportamento delle frazioni proteiche del plasma nelle più diverse condizioni morbose e in particolare nelle malattie del fegato. I risultati ottenuti sono molto interessanti, specialmente da un punto di vista teorico e giustificano le numerose ricerche fatte e ogni contributo nuovo all'argomento. Nella malattie del fegato lo studio del comportamento delle frazioni proteiche è particolarmente importante, perchè alcuni fatti bene stabiliti indicano l'esistenza di rapporti tra questo organo e formazione delle proteine del plasma. Sono stati specialmente gli studi embriologici, le esperienze sulla velocità di rigenerazione delle proteine del plasma e i risultati delle os-

servazioni sui malati, che hanno mostrato questi rapporti e hanno permesso di stabilire alcuni punti essenziali.

Come è noto, specialmente dalle ricerche di F. Sabin nell'embrione di pollo, i vasi sanguigni si formano da cellule a derivazione mesodermale, così detti angioblasti, che tendono alla formazione sinciziale di cordoni. Gli angioblasti si vedono in embrioni giovanissimi di pollo di 2 giorni, nell'uomo le prime isole del sangue furono vedute da Graf, Minot in embrioni di 0,37 mm. Derivano dagli angioblasti per canalizzazione i vasi sanguigni e le loro cellule endoteliali, si formano poi le primitive cellule del sangue e il plasma sanguigno.

È possibile, secondo Sabin, che il plasma derivi nell'embrione da distruzione delle cellule. Sabin ritiene che questo modo di origine non può essere attribuito nell'adulto all'endotelio dei vasi sanguigni, ma che è probabile che il tessuto endoteliale del fegato può forse continuare a funzionare in questo modo (cit. in Howe).

È noto da Boll (1870) che nell'embrione di pollo il sangue non coagula prima del 12° giorno di incubazione, ma che dal 13° o 14° giorno in poi ha un potere di coagulazione quasi uguale a quello dell'adulto. Dalle ricerche di Pickering e Gladstone fu dimostrato che l'incoagulabilità del sangue di embrioni di pollo nei primi 12 giorni è dovuta ad assenza di fibrinogeno. All'11° giorno compaiono nel sangue le albumine, le globuline solo al 14° (Pickering).

Circa l'origine del fibrinogeno numerose osservazioni sperimentali hanno dimostrato che il fegato può essere considerato l'organo più importante per la sua formazione. Questa veduta è al momento attuale quasi generalmente ammessa. Le osservazioni più importanti derivano dalle ricerche di Foster e Whipple, Hurwitz e Whipple, Pick, Nolf, McMaster e Drury, Gram e altri.

Müller, Morawitz, Rehn pensano anche a una possibile formazione del fibrinogeno nel midollo osseo o nella milza, altri ritengono che si formi nel sangue stesso da distruzione dei leucociti o delle piastrine. Kisch accenna ad una probabile origine reticolo-endoteliale.

Circa l'origine delle frazioni albumine e globuline sono specialmente importanti le esperienze di Whipple e collaboratori sulla differente rapidità di rigenerazione di queste frazioni dopo plasmaferesi o salassi. Essi trovarono che la rigenerazione del fibrinogeno è rapidissima e che le globuline si riformano molto più rapidamente delle albumine. Anche dopo emorragie le globuline si riformano più rapidamente. Quando il fegato è allontanato dalla circolazione per mezzo di fistola di Eck o è danneggiato con fosforo o cloroformio, la riparazione delle proteine è notevolmente ritardata.

Come osservano Peters e Van Slyke questi risultati che dimostrano l'influenza di differenti fattori sulla deplezione e rigenerazione delle proteine suggeriscono che la produzione dell'albumina e globulina, se non processi indipendenti, sono controllati almeno da influenze diverse.

Ricordiamo ancora la produzione dell'antiprotrombina (eparina) nel fegato e le importanti e recenti osservazioni di A. Fischer, secondo cui il contenuto di globuline del plasma sarebbe espressione della quantità di eparina.

Nelle malattie del fegato o con partecipazione del fegato il contenuto di fibrinogeno si comporta in modo diverso. Secondo Whipple il diverso com-

portamento è in rapporto alla natura della malattia. Sembra che il fegato, come per la maggior parte delle sue funzioni, abbia anche per il fibrinogeno grandi possibilità di compenso. Diminuzione considerevole del fibrinogeno fino alla scomparsa completa si osserva nei periodi terminali dell'atrofia giallo-acuta, dell'intossicazione subacuta sperimentale da fosforo, nell'intossicazione da cloroformio, ecc., quindi in quelle condizioni che determinano distruzione quasi completa dell'organo.

Nelle lesioni infiammatorie il contenuto di fibrinogeno può essere normale o finanche leggermente aumentato, nella cirrosi e specialmente nei casi con piccoli fegati cirrotici il fibrinogeno è quasi costantemente diminuito. (Mc Lester e Davidson, Kirsch, Krieger e Hiege ed altri). Nei casi studiati da McLester e Davidson il più basso valore di fibrinogeno fu trovato in un malato, in cui si trovarono all'autopsia estese alterazioni tubercolari del fegato, il cui parenchima era notevolmente ridotto.

Kisch in base ai risultati delle sue osservazioni sperimentali — somministrazione a cani di toluilendiammina per bocca — ammette un rapporto tra apparato reticolo-endoteliale e formazione del fibrinogeno. Peters e Van Slyke fanno notare che la toluilendiammina determina sempre estese alterazioni necrotiche del fegato.

Il primo che ha determinato le proteine del plasma nelle malattie del fegato è stato Filinski. Questo Autore ha pubblicato nel 1922 i risultati di alcune determinazioni, fatte in casi di ittero, cirrosi, amiloide in cui ha osservato costantemente aumento delle globuline. Egli conclude: « è probabile che l'aumento del tasso di globulina del siero di sangue sia causato da insufficienza epatica ».

Pellegrini (1927) in 9 casi di cirrosi del fegato ha trovato diminuizione più o meno forte delle proteine totali e modificazioni del rapporto A/G con diminuizione della pressione osmotica del plasma.

Successivamente (1930) in uno studio sulla patogenesi dell'ascite nella cirrosi epatica Pellegrini ha pubblicato i risultati di altre determinazioni in malattie del fegato. L'Autore che ha fatto le sue analisi con il metodo Kjeldahl, in parte secondo la tecnica di Cullen e Van Slyke, in parte secondo Howe, ha trovato in 12 casi di cirrosi di Laennec le seguenti modificazioni: le proteine totali sono spesso notevolmente diminuite, in circa la metà dei casi, la fibrina è in quantità normale o leggermente inferiore al normale, la sieroalbumina è sempre molto diminuita, la sieroglobulina è generalmente in quantità superiore al normale, in alcuni casi è normale.

Salvesen (1929) riferisce i risultati delle sue determinazioni (metodo di Howe, analisi Kjeldahl) in 10 casi di cirrosi di Laennec. I risultati sono i seguenti: proteine totali: 5,44-8,11; albumine 1,52-3,75; globuline: 2,99-5,11; rapporto A/G: 0,30-0,89. Confrontando questi valori con quelli trovati dall'Autore nei normali si ha nella cirrosi di Laennec: proteine totali da valori leggermente diminuiti a valori nettamente aumentati (8,11). Il contenuto di globuline è sempre maggiore del contenuto di albumine. Oltre questo aumento relativo le globuline sono anche assolutamente aumentate sopra il limite superiore normale, eccetto in due casi. Questo aumento è talvolta considerevole e responsabile dell'aumento delle proteine totali. Le albumine sono più o meno diminuite in tutti i casi.

In 5 casi di cancro del fegato per lo più metastatico Salvesen ha trovato proteine totali leggermente diminuite con aumento relativo delle globuline. In casi di ittero di diversa origine rapporto A/G inferiore a 1 solo in tre casi — in uno si trattava di ittero catarrale, in un altro l'autopsia dimostrò tumore delle vie biliari senza metastasi al fegato. In un caso di atrofia giallo-acuta rapporto A/G 0,82.

Wallich (1930) dopo una prima comunicazione in collaborazione con Abrami, ha pubblicato le sue osservazioni in 32 casi di cirrosi del fegato. Analisi con il metodo Macheboeuf (metodo gravimetrico). In ogni malato sono state fatte ripetute determinazioni. Su 32 malati ha trovato modificazioni delle proteine in 31, la sola eccezione riguarda un malato clinicamente guarito da un anno. In 29 casi ha osservato in modo costante o intermittente, secondo l'evoluzione della malattia, inversione del rapporto A/G.

Thiébaut (1932) ha determinato in malati di fegato il rapporto A/G con il metodo Macheboeuf, dimostrando in alcuni casi di cirrosi di Laennec e in uno di Hanot inversione del rapporto, non ha trovato inversione nell'ittero catarrale.

Altre ricerche sono state pubblicate da Rusnyak, Barath e Kurty, Ponticaccia, Campanaccia e Groppali; Wiener-Wiener, Signorelli, Pennetti, Mea, Atchley, Loeb, Benedict e Palmer, Peters, Eisenmann e Bulger, Starlinger e Wienands, Sivò R., Elemér E., e Erdös, ecc.

Cionini (1933) ha determinato le frazioni proteiche del siero (metodo Howe) in 63 casi di affezioni epatiche diverse, di cui 32 cirrosi di Laennec. In alcuni casi ha anche determinato le varie frazioni globuliniche.

Ricerche personali.

Metodo. — Nelle nostre determinazioni le varie porzioni di N del plasma (N proteine totali, N albumine, N non proteico) sono state analizzate con il metodo Kjeldahl e successiva titolazione di NH_3 con soluzione di H_2SO_4 n/50. La separazione delle frazioni proteiche si è limitata per lo più alle albumine e globuline totali; in molti casi è stato determinato anche il fibrinogeno. In alcuni casi abbiamo determinato le frazioni globuliniche (pseudoglobuline, euglobuline). Per la separazione delle globuline si è seguito il metodo Howe. È stato adottato il micrometodo con 0,5 cc. di plasma. La determinazione del fibrinogeno è stata fatta secondo il micrometodo di Cullen e Van Slyke.

Tutte le analisi sono state fatte in duplicato, quelle con risultati non uguali sono state ripetute o scartate. Tutte le soluzioni e reattivi adoperati sono stati saggiati direttamente o per distillazione al reattivo Nessler.

Determinazioni nei normali. — Il nostro materiale è costituito da analisi del plasma di 12 uomini normali — medici e studenti di medicina — tra i 24 e i 35 anni (vedi tabella 1).

La pressione colloido osmotica è stata calcolata secondo la formula di Govaerts.

I nostri risultati nei normali sono molto vicini a quelli di Salvesen e Van Slyke.

TABELLA 1.
Proteine del plasma in 12 uomini normali.

Num.	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/G	Fibrinogeno	NPN mg. per 100 cc	Pressione osmotica calcolata
1	E. U.	24	6,24	4,18	2,06	2,02	—	31	35,52
2	L. G.	29	6,98	4,28	2,69	1,59	0,38	35	37,51
3	D. A.	25	6,23	4,00	2,23	1,79	0,27	28	34,50
4	G. C.	31	7,46	4,89	2,57	1,90	0,24	33	41,88
5	G. A.	32	7,16	4,67	2,48	1 88	—	32	40,04
6	D. G.	34	6,86	4,49	2,37	1,89	—	26	38,47
7	S. A.	26	7,41	5,04	2,36	2,13	—	28	42,60
8	T. G.	31	7,01	4,49	2,52	1,78	0,26	28	38,76
9	T. A.	35	7,42	5,12	2,31	2,21	0,35	28	43,10
10	M. G.	27	7,42	5,00	2,42	2,06	0,26	33	42,41
11	A. G.	35	6,46	4,40	2,05	2,15	—	28	37,16
12	E. A.	24	7,00	4,63	2,37	1,95	0,33	36	40,53
Valore medio			6,97	4,59	2,37	1,94		30	39,37
" massimo . . .			7,46	5,12	2,69	2,21		36	43,10
" minimo. . . .			6,23	4,00	2,05	1,59		26	34,50

Determinazioni nella cirrosi del fegato. — In 20 malati di cirrosi del fegato, con funzione renale normale, abbiamo fatto numerose determinazioni delle proteine del plasma. Ogni malato è stato tenuto a dieta costante — la seconda dieta dei nostri Ospedali — il prelevamento del sangue è stato fatto al mattino, dopo aver tenuto i malati a digiuno dalla sera precedente. La diagnosi in 7 casi è stata controllata all'autopsia; in un malato con milza molto grande e che aveva avuto ripetute ematemesi e melene la diagnosi di cirrosi del fegato è stata accertata al tavolo operatorio. Le più importanti osservazioni cliniche sono riportate per ogni malato.

I risultati sono esposti nella tabella 2.

In alcuni di questi malati abbiamo anche determinato le euglobuline e pseudoglobuline. Il comportamento di queste singole quote specialmente in condizioni morbose è stato molto poco studiato. Midana in 14 individui normali (metodo Howe) ha ottenuto i seguenti valori medi: proteine totali 6,83, albumine 4,42, globuline totali 2,40, Rapporto A/G 1,86, Euglobulina 0,466, Pseudoglobulina I 1,206, pseudoglobulina II 0,718, fibrinogeno 0,460. Recentemente J. K. Moen e H. A. Reimann hanno ottenuto i seguenti valori medi in grammi per 100 cc. di plasma (modificazione Berglund del metodo Howe): Proteine totali 6,67, albumine 4,07, globuline totali 2,59 (fibrinogeno 0,29, euglobulina 0,68, pseudoglobulina I 0,94, pseudoglobulina II 0,68). Nei normali, quindi, le globuline totali risultano costituite in maggioranza dalle pseudoglobuline e particolarmente dalla pseudoglobulina I. Cionini ha determinato le frazioni globuliniche in alcuni casi di cirrosi di Laennec e ha

TABELLA 2.

Proteine del plasma nella cirrosi epatica.

Numero	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/G	Fibrinogeno	NPN mmgr per 100 cc	Pressione osmotica calcolata	DATI CLINICI
1	A. G.	54								Inizio sintomat. subbiettiva giugno 1932. Nel gennaio 1933 edemi negli arti inf.: 2 paracentesi.
			5,78	2,38	3,40	0,70		28	24,55	7 febbraio 1933. Urine: urobilina +. Bilirubina nel siero: 3,5 mmgr. %. Paracentesi il 7-II. Reazione di Takata nel liqido ascitico positiva. Le successive paracentesi sono state fatte ad intervalli di circa 15 g. per un periodo di 4 mesi. Nell'ultimo mese (maggio) gli edemi negli arti inf. sono aumentati.
			5,98	2,34	3,64	0,64		26	24,70	8 marzo.
			5,94	1,97	3,96	0,50		29	22,57	25 aprile.
			7,00	2,67	4,34	0,61		33	28,59	6 giugno. Il malato chiede di uscire. Condizioni immutate. Morte nel luglio.
2	M. A.	52								Inizio sintomat. subbiettiva 1929. Una paracentesi. È stato poi relativamente bene fino al giugno 1933: nuovamente tumefazione addome.
			6,11	3,29	2,82	1,17	0,17	30	30,30	21 giugno. Edemi negli arti inferiori. Le successive paracentesi sono sono state fatte ad intervalli di circa 15 g. Sempre edemi negli arti inf.
			5,52	2,39	3,13	0,76	0,23	35	24,12	1 agosto. Morte il 10 ottobre in coma. Autopsia: cirrosi di Laennec.
3	S. V.	54								Inizio sintomat. subbiettiva ottobre 1932. 7 paracentesi. Entra l'8 febbraio. Urine: urobilina + Bilirubina nel siero mmgr. 1,5 %. Reazione di Takata nel liquido ascitico positiva. Edemi negli arti inferiori. Paracentesi ad intervalli di 20 g. Dal maggio, paracentesi ad intervalli di circa 10 g. Edemi negli arti inf. e nella regione sacrale. Morte nell'agosto 1933 in coma. Autopsia non concessa.
			7,26	2,33	4,93	0,47		25	27,30	18 marzo 1933.
			7,04	2,25	4,79	0,47		21	26,30	25 aprile.
			5,93	1,61	4,33	0,37		47	20,50	24 maggio.
			5,64	1,04	4,59	0,23	0,19	33	16,80	6 giugno.

Numero	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/B	Fibrinogeno	NPN mmgr per 100 cc	Pressione osmotica calcolata	DATI CLINICI
4	V. M	56								Inizio sintomat. subbiettiva gennaio 1933. Entra il 25 febbraio. Bilirubina nel siero mmgr. 2 %. Edemi leggeri negli arti inf. 2 paracentesi ad intervallo di 1 mese circa. Morte per polmonite. Autopsia: cirrosi di Laennec. Polmonite sinistra.
			8,06	2,85	5,21	0,54		45	31,70	27 febbraio.
			6,76	2,63	4,12	0,64		48	27,80	21 marzo.
5	F. A.	50								Inizio sintomat. subbiettiva luglio 1932. Paracentesi nel luglio e nell'ottobre 1932. Migliorata fino al febbraio 1933. Non edemi, scarsa ascite. Condizioni discrete. Rimane in osservazione 2 mesi: esce migliorato, ascite molto scarsa.
			7,33	2,79	4,56	0,64		38	27,80	28 marzo 1933.
6	G. M.									Inizio sintomat. subbiettiva febbraio 1933. Entra il 31 marzo. Urine: urobilina +. Leggeri edemi negli arti inferiori. Paracentesi ad intervalli di circa 15 g. Nel maggio Edemi aumentati negli arti infer. e nella reg. sacrale. Morte in coma nell'ottobre. Autopsia: cirrosi di Laennec.
			6,36	2,55	3,81	0,65		25	26,64	1 aprile 1933.
			6,44	2,70	3,74	0,72		28	27,64	27 aprile.
			5,78	2,65	3,13	0,84		28	26,08	3 giugno.
			5,64	1,99	3,67	0,54	0,22	29	22,06	20 giugno.
			5,81	1,45	4,35	0,34	0,24	28	25,00	2 luglio.
7	F. C.	58								Nel 1931 ittero catarrale. Inizio sintomat. subbiettiva febbraio 1933. Bilirubina nel siero mmgr. 2 %. Non edemi, scarsa ascite. Puntura esplorativa. Esce dopo 2 mesi migliorato; il liquido si è riformato molto lentamente. Non si hanno più notizie.
			6,60	1,62	5,00	0,33	0,17	28	22,04	1 aprile 1933.
			6,34	2,32	4,02	0,57		28	25,68	2 giugno.
8	R. L.	50								Inizio sintomat. subbiettiva aprile 1933. Edemi negli arti inf. Bilirubina nel siero mmgr. 2,5 %. Nei primi 2 mesi, paracentesi ad intervalli di circa 20 g. poi paracentesi ad intervalli di circa 10 g. Nell'agosto, aumento dell'edema negli arti inf. più tardi l'edema si è esteso anche al tronco. Morte nel dicembre in coma. Autopsia: cirrosi di Laennec.
			5,92	2,56	3,35	0,76	0,23	28	25,83	5 maggio 1933.
			5,98	2,68	3,30	0,81	0,26	22	26,63	28 giugno.
			5,15	2,11	3,04	0,60	0,33	27	21,82	22 luglio.

Numero	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/G	Fibrinogeno	NPN mmgr per 100 cc	Pressione osmotica calcolata	DATI CLINICI
9	M. G.	60								Inizio sintomat. subbiettiva marzo 1933. È itterico, ha edemi negli arti inferiori. 3 paracentesi ad intervalli di circa 10 g. Esce nel giugno. Non si hanno più notizie.
			7,00	2,07	4,93	0,42		33	25,22	11 maggio 1933.
			7,29	1,67	5,61	0,34		28	23,52	26 maggio.
10	P. C.	38								Inizio sintomat. subbiettiva febbraio 1933. Entra nel maggio 2 paracentesi a distanza di 10 g. Morte in coma (1 giugno). Autopsia: cirrosi di Laennec.
			5,92	1,64	4,27	0,38	0,37	29	20,69	13 maggio 1933.
			6,72	2,16	4,56	0,47	0,25	28	25,18	29 maggio.
11	M. G.	63								Inizio sintomat. subbiettiva aprile 1933. Paracentesi ad intervalli di circa 20 g. Edemi negli arti inf. Morte in coma nell'ottobre 1933. Autopsia: cirrosi Laennec.
			5,85	1,86	3,99	0,46	0,24		21,80	6 luglio 1933.
			6,70	2,16	4,53	0,47	0,26	36	25,11	1 agosto.
12	D. E.	64								Inizio sintomat. subbiettiva 1930. Solo 3 paracentesi: ascite scarsa, non edemi. L'ultima paracentesi è stata fatta da un anno.
			6,11	3,5	2,61	1,34		30	31,47	7 giugno.
13	D. V.	48								Inizio sintomat. subbiettiva febbraio 1933. Bilirubina nel siero mmgr. 4,35 %. Leggeri edemi negli arti inf. Una paracentesi. Morte il 15 maggio per ematemesi. Autopsia: cirrosi di Laennec.
			7,35	2,93	4,43	0,66		22	30,72	14 maggio.
14	C. M.	42	6,85	2,56	4,29	0,60		25	27,66	Cirrosi di Laennec.
15	C. F.	34								Nel 1932 melena, ematemesi. Milza: polo super. VI costola; polo infer. ombelicale trasversa. Febbraio 1933 melena. Operato di splenectomia. Fegato cirrotico.
			7,39	3,19	4,21	0,75		28	32,26	
16	G. L.	42	4,97	2,25	2,73	0,82		39	22,28	Cirrosi di Laennec. Malato da 1 anno.
17	F. L.	43	6 98	3,01	3,97	0,75		39	30,43	Cirrosi di Laennec.
18	O. G.	38	6,24	1,81	4,43	0,41		39	22,28	Cirrosi di Laennec.
19	M. D	39	5,86	,64	3,22	0,82	0,14	30	26,17	Cirrosi di Laennec.
	T. A.	49	7,74	3,40	4,34	0,78		16	34,09	Cirrosi di Laennec.

trovato che anche nei cirrotici la grande maggioranza della frazione globulinica è costituita dalla pseudoglobulina I.

In 5 casi di cirrosi di Laennec abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

TABELLA 3.

N.	Nome	Proteine totali %	Albumine %	Globuline totali %	Peusdo globuline	Euglobu line	Fibrino geno	Rapporto A/G	NPN mg per 100 cc
1	R. L.	5,15	2,11	3,04	2,06	0,65	0,32	0,69	27
2	G. M.	5,81	2,45	3,35	2,73	0,37	0,24	0,73	28
3	M. A.	5,52	2,39	3,13	2,27	0,62	0,23	0,76	35
4	M. G.	6,70	2,16	4,53	3,04	1,24	0,25	0,47	30
5	T. A.	7,74	3,40	4,34	2,76	0,97	0,60	0,78	16

Le nostre poche determinazioni confermano i dati di Cionini: la frazione globulinica nei cirrotici è costituita in maggior parte dalla quota pseudoglobuline.

Abbiamo determinato le frazioni globuliniche anche in altre condizioni morbose: i risultati sono riportati nelle rispettive tabelle.

Cirrosi di Laennec. — In tutti i nostri casi abbiamo osservato modificazioni delle proteine del plasma.

L'N non proteico — espresso in mg. per 100 cc. — varia da 22 a 48 mg.; valore medio in 38 determinazioni: 30 mg %. Nella maggior parte delle determinazioni i valori di NPN variano tra 26 e 30 mg. %; in 6 casi superiori a 30 mg., solo in 3 superiori a 40 mg. %.

Proteine totali :valore medio in 38 determinazioni gr. 6,41 %; in 9 determinazioni valore superiore a gr. 7 % — in uno superiore a 8 — in 13 superiore a gr. 6 %; in 14 inferiore a gr. 6 % — tra gr. 5 e 6 %.

Albumine: valore medio gr. 2,39 %. Solo in 5 determinazioni il valore è superiore a gr. 3 %, in 24 inferiore a gr. 3 %, tra gr. 2 e gr. 3 %, in 9 inferiore a gr. 2 % — tra gr. 1 e 2 %.

Globuline: valore medio gr. 4,03 %. In 3 determinazioni valore inferiore a gr. 3 % (2,82-2,73-2,61), in 15 superiore a gr. 3 % — tra gr. 3 e 4 % — in 17 superiore a gr. 4 % — tra gr. 4 e 5 % —, in 3 superiore a gr. 5 %.

Rapporto A/G: dal valore minimo di 0,23 al valore massimo di 1,34. Valore medio: 0,63. Solo in 2 casi si è trovato rapporto A/G superiore a 1.

Pressione osmotica delle proteine, calcolata secondo Govaerts: dal valore minimo di 16,8 cm. di H_2O al valore massimo di 36,26. Solo in 7 determinazioni valore superiore a 30 cm. di H_2O. Valore medio: 25,88.

Riassumendo: la concentrazione delle proteine totali è in 18 determinazioni dentro i limiti normali (6,23-7,46 %), in 18 inferiore al minimo normale, in 2 superiore al massimo normale. Le albumine sono diminuite (valore sempre inferiore al minimo normale); in tutti i malati (eccetto 2) il contenuto di globuline percento è superiore al contenuto di albumine. Oltre questo aumento relativo vi è anche aumento assoluto delle globuline sopra il limite massimo normale (gr. 2,69 %). L'aumento assoluto delle globuline (in

3 determinazioni finanche superiore a gr. 5 %) permette che la concentrazione delle proteine totali si mantenga in limiti vicini al normale.

Nei due casi con rapporto A/G superiore a 1 (1,17-1,34) le condizioni dei malati erano buone; ascite scarsa, non edemi negli arti inferiori. In uno l'ultima paracentesi era stata fatta un anno prima, nell'altro circa due mesi.

Contenuto del liquido ascitico in proteine. — In alcuni dei nostri malati di cirrosi di Laennec, contemporaneamente alle determinazioni delle proteine del plasma, abbiamo determinato il contenuto in proteine del liquido ascitico (vedi tabella 4).

Achard e Arcand danno per l'idrotorace valori di 2-3,7 % di proteine, nei liquidi di ascite così detta meccanica valori da 0,19 a 1,4 %. Nei liquidi pleurici e ascitici nella nefrosi e nei tipi nefrotici di glomerulonefrite Van Slyke, Govaerts, Salvesen e Linder trovarono da 0,1 a 0,9 % di proteine. Loeb, Atchley e Palmer in 3 casi di cirrosi del fegato trovarono nel liquido ascitico proteine da 0,8 a 0,9 % (cit. in Peters e Van Slyke).

Nei suoi casi Pellegrini trovò proteine totali da 0,19 a 0,77 %. Tra le singole frazioni le albumine erano maggiori delle globuline; rapporto A/G nei casi in cui non erano intervenuti fattori flogistici secondari da 1,2 a 5,6. Pressione osmotica da 0,91 a 3,35. Nei casi in cui la Rivalta era diventata positiva, il rapporto A/G diminuiva.

Wallich ha esaminato il liquido ascitico in 19 casi: « la cifra delle proteine totali ha oscillato da gr. 13 ‰ a gr. 36 ‰, cifre estreme, ma abitualmente attorno a gr. 20 ‰. Rapporto A/G invertito in 10 casi, vicino a 1 in 7 casi.

Valori molto vicini ha ottenuto Signorelli.

Cionini e Barone nelle asciti da cirrosi epatica in periodo di formazione o di stazionarietà hanno trovato valori di proteine totati (Kjeldahl) tra gr. 0.10 e 1,50 %. Indipendentemente dal contenuto in proteine totali del liquido ascitico hanno osservato che talvolta è maggiore la quantità delle albumine, talora quella delle globuline. Rapporto A/G vario, ora alto, ora invertito. Hanno inoltre osservato un parallellismo tra quoziente A/G del siero di sangue e quoziente A/G del liquido ascitico, questo ultimo si è dimostrato in generale assai superiore a quello del siero.

Ricerche personali. Metodo. — Per il liquido ascitico, date le piccole quantità di NPN % sono stati adoperati campioni di analisi di 1-2 o 3 cc. secondo i casi. La separazione delle globuline è stata fatta sempre con Na_2SO_4, a concentrazione tale, che aggiunta ad un dato volume di liquido ascitico ne risultasse una concentrazione di 21,5 %.

Abbiamo riportato nella tabella 4 anche i risultati delle determinazioni delle proteine totali e frazioni nel plasma quando le analisi sono state fatte contemporaneamente. Sono indicati anche i risultati della reazione di Rivalta e della reazione di Takata.

Riassumendo: in 11 malati di cirrosi di Laennec il contenuto delle proteine totali nel liquido ascitico (26 determinazioni) ha oscillato tra grammi 0,43 % e gr. 2,23 %. Nei singoli malati abbiamo osservato valori abbastanza costanti. Rapporto A/G invertito in 17 determinazioni, vicino a 1 nelle altre.

La concentrazione totale delle proteine si è modificata poco nelle succes-

TABELLA 4.

Proteine del liquido ascitico nella cirrosi epatica.

Numero	Nome	Data	Liquido esaminato	Proteine totali %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/G	NPN mmgr per 100 cc	Pressione osmotica calcolata	Reazione Rivalta	Reazione Takata	DATI CLINICI
1	A. G.	8 III	Plasma	5,98	2,34	3,64	0,64	26	24,70			
			Liquido ascitico	0,94	0,47	0,46	1,02	19	4,44	—	++	IV paracentesi : cellule endoteliali, pochi linfociti.
		28 III	Liquido ascitico	0,68	0,36	0,31	1,16	34	3,31	—		V paracentesi.
		8 IV	Liquido ascitico	0,65	0,35	0,31	1,13	25	3,24	—	++	VI paracentesi.
		28 IV	Plasma	5,94	1,97	3,96	0,50	29	22,57			
			Liquido ascitico	0,43	0,15	0,28	0,56	28	1,67	—	++	VII paracentesi.
2	M. A,	21 IV	Plasma	6,11	3,29	2,82	1,17	30	30,30			
			Liquido ascitico	0,84	0,49	0,35	1,4	22	4,37	—		II paracentesi.
3	S. V.	18 III	Plasma	7,26	2,33	4,93	0,47	25	27,30			
			Liquido ascitico	1,08	0,44	0,63	0,70	32	4,56	—	++	VI paracentesi.
		1 IV	Liquido ascitico	1,19	0,51	0,65	0,78	25	5,10			VII paracentesi.
		12 IV	Liquido ascitico	1,08	0,40	0,68	0,59	21	4,38	—	++	VIII paracentesi.
		25 IV	Plasma	7,04	2,25	4,79	0,47	21	26,30			
			Liquido ascitico	1,17	0,39	0,79	0,49	24	4,48	—		IX paracentesi.
		13 V	Liquido ascitico	0,90	0,32	0,58	0,56	21	3,54	—		X paracentesi.
4	V. M.	27 II	Plasma	7,08	2,85	4,23	0,67	32				
			Liquido ascitico	1,08	0,50	0,58	0,86	35	4,91	—	++	I paracentesi.
		21 III	Plasma	6,76	2,63	4,12	0,64	34				
			Liquido ascitico	1,20	0,57	0,63	0,98	24	5,51			II paracentesi.
5	C. G.	19 VI	Plasma	6,24	1,81	4,43	0,41	39	22,28			
			Liquido ascitico	1,52	0,65	0,87	0,74	36	6,60	—	++	I paracentesi.

Numero	Nome	Data	Liquido esaminato	Proteine total. %	Albumine %	Globuline %	Rapporto A/G	NPN mmgr per 100 cc	Pressione osmotica calcolata	Reazione Rivalta	Reazione Tahata	DATI CLINICI
6	G. M.	1 IV	Plasma	6,36	2,55	3,81	0,65	25	26,64			
			Liquido ascitico	1,23	0,65	0,57	1,14	31	6,01	—	++	I paracentesi.
		27 IV	Plasma	6,44	2,70	3,74	0,72	28	27,64			
			Liquido ascitico	1,26	0,64	0,62	1,02	29	6,02	—		II paracentesi.
		14 VI	Liquido ascitico	1,22	0,66	0,56	1,18	28	6,06	—		III paracentesi.
7	F. C.	1 IV	Plasma	6,60	1,62	5	0,33	28	22,04			
			Liquido ascitico	1,62	0,44	1,17	0,38	25	5,26	—	++	I paracentesi.
		2 VI	Plasma	6,34	2,32	4,2	0,55	28	25,68			
			Liquido ascitico	2,23	0,85	1,35	0,63	25	9,03	—	++	II paracentesi.
8	D. V.	18 IV	Plasma	7,35	2,93	4,43	0,66	18	30,72			
			Liquido ascitico	1,68	0,74	0,94	0,78	19	7,40	=	++	I paracentesi.
9	R. M.	5 V	Plasma	5,92	2,56	3,35	0,76	28	25,83			
			Liquido ascitico	2,26	1,19	1,07	1,11	24	11,05	—		I paracentesi.
		10 VI	Liquido ascitico	1,67	0,72	0,94	0,76	21	7,25	—	++	III paracentesi.
		4 VIII	Liquido ascitico	1,18	0,50	0,68	0,85	42		—		IX paracentesi.
10	M. G.	11 V	Plasma	7,00	2,07	4,93	0,42	33	25,22			
			Liquido ascitico	0,50	0,16	0,35	0,45	29	1,73	—	++	I paracentesi.
		17 V	Liquido ascitico	0,50	0,13	0,38	0,32	29	1,72	—		II paracentesi.
		7 VI	Liquido ascitico	0,58	0,16	0,42	0,36	28	1,86	—		III paracentesi.
11	P. C.	13 V	Plasma	5,92	1,64	4,27	0,38		20,69			
			Liquido ascitico	0,64	0,21	0,43	0,47	19	2,41	—	++	I paracentesi.
12	Z. P.	19 IV	Plasma	5,25	2·49	2,76	0,90	36	24,15			
			Liquido ascitico	0,66	0,35	0,31	1,12	38	3,23	—	+	I paracentesi. Ittero epidemico con ascite.

sive paracentesi, mai in modo costante; si sono osservate scarse variazioni, anch'esse incostanti delle singole frazioni albumine e globuline.

È evidente anche dalle nostre determinazioni un parallelismo tra rapporto A/G del liquido ascitico e del plasma; il primo è stato sempre superiore.

I risultati delle nostre analisi confermano le osservazioni di altri Autori che nei malati di cirrosi di Laennec si ha costantemente modificazione delle proteine del plasma, caratterizzata da diminuizione della frazione albumine e aumento della frazione globuline. L'aumento delle globuline è tale che la concentrazione totale delle proteine è poco modificata, in qualche caso è anche superiore al massimo normale. A causa di questo modificato rapporto delle singole frazioni, il rapporto A/G è invertito in quasi la totalità delle osservazioni. Il vuotamento dell'ascite non modifica il contenuto e ripartizione delle proteine; il che è confermato anche da Wallich (determinazione delle proteine del plasma prima del vuotamento, immediatamente e un giorno dopo il vuotamento).

Circa il significato prognostico del rapporto A/G nei malati di cirrosi di Laennec su cui gli Autori tanto insistono, l'affermazione di Wallich che in un cirrotico la prognosi è tanto più grave quanto più spostato è il rapporto di solito corrisponde. Nei casi N. 3 e 6 con il progressivo aggravarsi delle condizioni dei malati si osservò una diminuizione del quoziente A/G. Nel caso N. 12 il rapporto A/G era maggiore di 1 (1,34). Le condizioni del malato erano buone, ascite scarsa, non edemi; l'ultima paracentesi era stata fatta un anno prima. Nel malato N. 7 si è trovato nella prima determinazione rapporto A/G di 0,33; vi erano edemi negli arti inferiori. Successivamente le condizioni generali sono migliorate, gli edemi scomparsi, l'ascite si è riformata lentamente tanto che la seconda paracentesi è stata fatta dopo due mesi. Le proteine del plasma dopo due mesi erano modificate — aumento della frazione albumine e diminuizione della frazione globuline — quindi rapporto A/G aumentato.

Il valore diagnostico delle modificazioni delle proteine del plasma è molto limitato. L'iperglobulinemia è un fenomeno molto frequente, che si osserva nelle più diverse condizioni morbose, incluso il carcinoma. Non è quindi possibile nei casi clinicamente poco chiari valersi del modificato rapporto A/G per ammettere senz'altro la diagnosi di cirrosi. È forse più giustificato concludere che in generale un rapporto A/G normale rende molto dubbia una diagnosi di cirrosi del fegato.

Circa la patogenesi dell'ascite e degli edemi nei cirrotici non bisogna dimenticare che nella cirrosi il problema è quasi esclusivamente addominale e che in questi malati gli edemi si osservano solo assai di rado nella metà superiore del tronco e della faccia. Benchè convinti che la diminuita pressione colloido osmotica del plasma sia un fattore importante nella patogenesi della ascite, non crediamo che si possa senz'altro trascurare — come è stato fatto da alcuni — l'importanza del fattore meccanico.

Abbiamo determinato le proteine del plasma anche in altre malattie del fegato. Riportiamo alcuni dei risultati (tabella 5).

Nei nostri casi di ittero catarrale nel periodo di stato della malattia il rapporto A/G è stato sempre inferiore al normale — aumento relativo e assoluto delle globuline — nel caso N. 2 inferiore a 1. Nei casi 2 e 3 in cui la

TABELLA 5.

Numero	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline totali %	Pseudo-globuline %	Euglo-buline %	Fibrinogeno	NPN mmgr per 100 cc	Rapporto A/G	DATI CLINICI
1	F. R.	32	6,60	3,72	2,88			0,30	39	1,29	Ittero catarrale. Urine: bilirubina + urobilina ass. Feci acoliche.
2	T. R.	35	6,33	2,78	3,55				25	0,78	Ittero catarrale. Urine: bilirubina + urobilina ass. Feci acoliche.
			7,37	3,75	3,62				25	1,03	Lo stesso caso in guarigione.
3	C. N.	36	5,95	2,99	2,96	1,92	0,63	0,40	26	1,01	Ittero catarrale. Urine: bilirubina + urobilina ass. Feci acoliche.
			6,84	3,73	3,10	2,38	0,30	0,42	28	1,20	Lo stesso caso in guarigione.
4	D E.	29	5,83	3,30	2,53				28	1,30	Ittero catarrale in guarigione.
5	F. C.	31	6,58	3,41	3,17	2,17	0,25	0,73	28	1,07	Ittero catarrale.
6	Z. L.	31	6,92	4,56	2,36	1,87	0,03	0,45	30	1,93	Colelitiasi. Itterolieve.
7	Z. P.	37	5,25	2,49	2,76				36	0,90	Ittero epidem. a decorso prolungato con ascite: guarigione. Nel per. acuto.
			6,79	1,93	4,86				28	0,46	Lo stesso caso in convalescenza.
8	F. L.	42	6,23	2,32	3,91			0,51	28	0,59	Ascesso amebico del fegato. Febbre da 2 mesi. Bilirub. nel siero. 6 mmgr. per 100 cc. Fegato grande. Edemi negli arti inferiori.
			6,86	2,88	3,98				30	0,72	Dopo 14 giorni. Ha avuto emetina: migliorato. Febbre cessata, edemi scomparsi, fegato diminuito di volume.
			6,86	2,96	3,90				28	0,76	Dopo 36 giorni. Molto migliorato.
			7,15	3,62	3,52				28	1,03	Dopo 2 mesi.
			7,25	4,15	3,10				29	1,33	Dopo 3 mesi.
10	S. P.	36	5,54	2,89	2,63				50	1,09	Autopsia: ascesso del fegato. Dopo 15 g. di febbre, ittero lieve.
11	S. N.	35	8,17	2,47	5,70			0,32	33	0,43	Lues: epatosplenomegalia. Non ascite; non ittero.
			9,18	2,63	6,55	3,32	2,93	0,30	30	0,40	Lo stesso caso dopo 15 giorni. Il malato è uscito. È morto dopo 2 mesi in coma epatico.

determinazione è stata ripetuta durante la convalescenza abbiamo trovato il rapporto A/G aumentato rispetto alla prima determinazione. Nel caso N. 8 (ascesso amebico del fegato) col miglioramento delle condizioni del malato il rapporto A/G si è modificato, avvicinandosi a cifre normali.

Il caso N. 7 è particolarmente interessante. Il caso è stato pubblicato da Bottaliga. In questo caso abbiamo trovato nel periodo acuto rapporto A/G 0,9, reazione di Takata debolmente positiva nel siero e nel liquido ascitico, nella convalescenza rapporto A/G 0,40, reazione di Takata nel siero fortemente positiva. Non sono state possibili altre determinazioni. A causa del decorso clinico e del comportamento della reazione di Takata e delle proteine del plasma diverso da quello che si vede comunemente negli ordinari itteri catarrali abbiamo pensato in questo caso alla possibilità dell'ulteriore sviluppo di una cirrosi epatica.

* * *

Abbiamo anche determinato le proteine del plasma in 9 casi di malaria (tabella 6) e in altre malattie (tabella 7).

I risultati si possono riassumere nel modo seguente: In 9 determinazioni su 11 proteine totali percento inferiori al valore minimo normale (gr. 6,23%), in 2 nei limiti normali. Albumine totali % inferiori al minimo normale (4%) in tutte le determinazioni, in 4 inferiori al 3%, in 8 inferiori al 4%. Globuline totali in 6 determinazioni superiori al massimo normale (gr. 2,69%), in 6 nei limiti normali. Rapporto A/G inferiore al normale, in una determinazione inferiore a 1.

Anche nei casi di malaria la maggior parte delle globuline è costituita dalla quota pseudoglobulina.

Lloyd e Paul (citato in K. Moen e A. Reimann) hanno trovato durante lo stadio acuto della malaria e della febbre tifoide diminuizione marcata della frazione albumine, aumento delle euglobuline e piccole modificazioni delle globuline totali.

In 3 casi di febbre tifoide: proteine totali % praticamente nei limiti normali, albumine totali diminuite, globuline totali aumentate (oltre che aumento relativo vi è anche aumento assoluto).

In 6 casi di polmonite lobare: proteine totali nei limiti normali, in 2 casi valori vicini al minimo normale, albumine totali % inferiori al minimo normale in tutte le determinazioni, globuline totali superiori al massimo normale in tutte le determinazioni. Rapporto A/G inferiore a 1 in due determinazioni, vicino a 1 nelle altre.

Gli stessi risultati hanno ottenuto J. K. Moen e H. A. Reimann. Le altre determinazioni non richiedono commento. Abbiamo inoltre determinato le proteine del plasma in altre condizioni morbose (ulcera gastrica, ipertensione, gotta, malattia di Basedow etc.) I valori ottenuti sono stati nei limiti del normale.

Questi risultati sono praticamente uguali a quelli di altri osservatori; essi dimostrano quanto le modificazioni delle frazioni proteiche del plasma siano frequenti nelle più diverse condizioni morbose. È noto che la modificazione della frazione globuline è una reazione frequente dell'organismo a influenze del tutto diverse. Doerr e Berger, Berger e altri dimostrarono che dopo intro-

TABELLA 6.

Numero	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline totali %	Pseudo globuline %	Euglobuline %	Fibrinogeno	NPN mmgr per 100 cc	Rapporto A/G	DATI CLINICI
1	P. C.	20	5,53	2,88	2,65	1,73	0,57	0,35	33	1,08	Malaria (Pl. falciparum). IV attacco.
2	D. C.	24	5,13	2,68	2,44	1,87	0,40	0,16	34	1,09	Malaria (Pl. falciparum). VI attacco.
3	G. S.	23	7,41	3,86	3,53			0,52	42	1,09	Malaria (Pl. vivax). Prelevamento del sangue subito dopo la fine del IV attacco.
4	D. E.	21	6,19	3,32	2,86			0,40	28	1,16	Malaria (Pl. vivax). Prelevamento del sangue subito dopo la fine del III attacco.
5	P. E.	27	7,14	3,68	3,46			0,30	36	1,06	Malaria (Pl. vivax). Dopo il V attacco.
6	B. T.	19	5,89	3,20	2,69			0,39	35	1,19	Malaria (Pl. falciparum). Dopo il II attacco.
7	F. D.	24	5,25	3,06	2,19	1,58	0,21	0,39	33	1,40	Malaria (Pl. falciparum). Dopo il I attacco. Durata della febbre circa 70 ore.
			5,16	2,82	2,34	1,52	0,34	0,47	30	1,20	Lo stesso caso dopo un II attacco di 36 ore.
8	M. C	35	5,88	3,17	2,71	1,84	0,55	0,31	33	1,20	Malaria (Pl. falciparum). Dopo 4 attacchi.
9	B. G.	45	5,28	3,15	2,13				30	1,17	Malaria (Pl. falciparum). Dopo 3 attacchi.
			5,36	2,40	2,96	1,83	0,91	0,21	32	0,81	Lo stesso caso. Prelevamento del sangue durante il V attacco. Sintomi di perniciosità.

duzione di antigeni si hanno oltre a iperproteinemia modificazioni qualitative della ripartizione delle singole frazioni, cioè dapprima aumento relativo e assoluto del fibrinogeno e globuline, cui segue dopo 1-3 mesi aumento delle albumine. La successione è la stessa di quella osservata da Whipple, Morawitz nella riparazione delle proteine dopo plasmafaresi, salassi etc. Queste modificazioni che si hanno nei processi di immunizzazione (contro difterite, tetano etc.) sono costanti.

Aumento della quota globuline è stato osservato nella maggior parte delle malattie infettive (Starlinger e Winands), nella tubercolosi (Alder), nel Kala — Azar (Wu) e in molte altre condizioni morbose.

Gram, Kennaway e Galehr hanno trovato le stesse modificazioni in malati di carcinoma. Perlzweig, Delrue e Geschickter in un caso di mielomi multipli con proteinuria di Bence — Jones trovarono forte aumento

TABELLA 7.

Numero	Nome	Età	Proteine totali %	Albumine %	Globuline totali %	Pseudo-globuline %	Euglo-buline %	Fibrino-geno	NPN mmgr per 100 cc	Rapporto A/G	DATI CLINICI
1	B. S.	31	5,90	2,79	3,10	1,84	0,08	0,17	39	0,90	Febbre tifoide XX giornata.
2	F. G.	23	6,88	3,10	3,78			0,65	25	0,82	Febbre tifoide XV giornata.
3	L. C.	29	6,26	3,50	2,76	2,22	0,15	0,38	42	1,27	Febbre tifoide XV giornata.
4	N. A.	33	8,08	3,52	4,55	2,74	0,68	1,11	40	0,77	Ascesso polmonare.
5	N. N.	50	6,34	2,89	3,45				28	0,84	Polmonite lobare V giornata.
6	R. A.	18	6,75	3,32	3,43				33	0,96	Polmonite lobare V giornata.
			6,35	3,20	3,14	1,40	0,52	1,19	35	1,02	Polmon. lobare VII giornata.
7	B. C.	36	6,35	3,44	2,91	2,04	0,14	0,73		1,18	Polmonite lobare V giornata.
8	F. G.	27	6,58	3,41	3,17			0,84	30	1,07	Polmon. lobare VII giornata.
9	L. G.	35	7,42	4,00	3,42				28	1,17	Febbre melitense.
10	M: F.	40	6,11	3,50	2,61				24	1,34	Anemia perniciosa G.R. 1,1. Hb 40.
11	B. C.	38	7,08	4,04	3,08				33	1,31	Anemia perniciosa G.R. 1,7 Hb 42.
12	R. A.	42	6 10	3,90	2,20				31	1,70	Anemia perniciosa G.R. 1.9 Hb 40.
13	M. F.	47	7,70	4,26	3,43				32	1,24	Anemia perniciosa G.R. 2.1 Hb 46.
14	B. G.	43	5,82	3,46	2,35				29	1,47	Lues. Malatt. aortica. Fegato: limite sup. VI spazio, marg. inf. all'ombelicale trasversa. Ittero. Edemi negli arti inferiori.
15	B. G.	47	6,98	4,13	2,85				33	1,45	Fibrillazione auricolare. Edemi negli arti inf.
16	P. P.		6,44	2,34	4,10	2,42	0,87	0,80		0,57	Glomerulonefrite cronica diffusa.
17	S. P.		4,40	2,32	2,07	1,07	0,31	0,68		1,12	Glomerulonefrite cronica diffusa.
18	P. A.		6,60	3,40	3,19	1,90	0,49	0,80		1,06	Glomerulonefrite cronica diffusa.

delle globuline. Questi Autori spiegano l'aumento delle globuline in questo caso e l'aumento del fibrinogeno nel Kala-Azar e nella carcinomatosi come una risposta a un'intossicazione prodotta con proteine eterologhe.

Tutte queste ricerche sono particolarmente interessanti in considerazione delle nostre conoscenze attuali sui rapporti tra anticorpi e globuline. È noto che gli anticorpi del siero sono precipitabili con le diverse quote (le antitossine e emolisine sono legate alla quota pseudoglobulina, le precipitine e agglutinine all'euglobulina etc.).

Non è ancora sicuramente dimostrato se gli anticorpi sono sostanze legate alle globuline o sono rappresentate da una modificazione delle globuline stesse, ma secondo Heidelberger vi sono molti fatti che dimostrano che gli anticorpi sono in realtà globuline modificate. Brainl e Haurowitz pensano che l'antigene raggiunga il punto in cui ha luogo la sintesi delle globuline (cellule del reticolo endotelio). In presenza di questa proteina estranea o dei suoi prodotti la sintesi è disturbata e disturbata in modo caratteristico per la proteina estranea, in modo che quando la globulina finita incontra ancora una volta la proteina estranea in circolo o in vitro, l'interazione è possibile.

Queste conoscenze e specialmente i risultati ottenuti dalle numerose ricerche sperimentali possono forse spiegare il significato biologico delle modificazioni delle frazioni proteiche del plasma nel corso delle malattie infettive e durante le immunizzazioni. Ma le cause che modificano la composizione delle proteine nella cirrosi del fegato, essendo esclusa la possibilità che queste modificazioni dipendano da perdita di proteine nel liquido ascitico ci sono sconosciute. Ogni tentativo di interpretazione del meccanismo di queste modificazioni è reso difficile dalle conoscenze molto limitate che abbiamo sull'origine delle proteine del plasma e al momento attuale sono possibili solo speculazioni.

Secondo Wallich la sofferenza della cellula epatica si esprime dapprima con un'ipoproteinogenesi che appare più per la sieroalbumina a formazione più lenta che per la sieroglobulina a formazione più rapida e che le cellule rimaste sane possono riparare con rapidità maggiore. L'ipoalbuminemia, in assenza di lesioni renali, di infezioni o di grandi emorragie sarebbe per Wallich espressione di insufficienza epatica e l'autore emette l'ipotesi che le ipoalbuminemie in genere leggere che si osservano durante le infezioni siano ugualmente il risultato di un'insufficienza epatica transitoria.

Secondo Cionini in condizioni normali il fegato dai materiali che ha a disposizione (probabilmente aminoacidi) elabora e versa in circolo le proteine e questa elaborazione si compirebbe in modo che la frazione albuminica rappresenta quasi il doppio di quella globulinica. Quando il fegato è leso « esso continuerebbe a produrre pressocchè la stessa quantità di proteine ma siccome la produzione della frazione albuminica richiederebbe un'elaborazione, che per essere più lunga, potrebbe richiedere maggiore dispendio di attività, l'organo epatico provvederebbe, allorchè ha esaurito la sua energia di riserva ed i suoi poteri di autocompensazione, ricorrendo alla produzione di una quantità maggiore di globulina a scapito dell'albumina, la quale per richiedere un tempo più breve, potrebbe implicare un maggiore risparmio di attività ».

Sono speculazioni a cui è possibile fare molte obbiezioni e che non spiegano molti fatti.

I risultati delle ricerche non fanno che mettere avanti sempre nuovi problemi, che al momento attuale rimangono insoluti.

Ricordiamo i risultati della reazione di Takata-Ara e delle determinazioni del contenuto in triptofano del siero, che abbiamo fatto contemporaneamente nei nostri malati. Le ricerche ormai numerose sulla reazione di Takata hanno dimostrato che la reazione nel siero è positiva quando esistono alterazioni molto estese del fegato acute e croniche e specialmente lesioni di natura cirrotica, anche le atrofie cianotiche. Nei nostri malati di cirrosi del fegato la reazione — con una sola eccezione — è stata in tutti positiva e anche in due casi di ittero catarrale grave durante lo stadio acuto della malattia. In questi stessi malati abbiamo trovato aumento di triptofano nel siero. Le nostre ricerche insieme a quelle di Skouge hanno dimostrato che l'aumento della frazione globuline totali non determina necessariamente nè l'esito positivo della reazione di Takata, nè l'aumento del contenuto in triptofano. In malati di malattie diverse abbiamo veduto casi con rapporto A/G modificato o anche invertito — aumento relativo e assoluto delle globuline totali — ma con reazione di Takata negativa e valori normali di triptofano.

Indipendentemente dalle modificazioni del rapporto A/G abbiamo osservato aumento di triptofano nel siero nei casi in cui la reazione di Takata è stata positiva e questo si è verificato nelle nostre determinazioni in tutti i casi di cirrosi del fegato e nel periodo acuto di alcuni itteri catarrali a decorso grave.

Queste osservazioni nelle cirrosi e specialmente gli aumenti di triptofano — talvolta molto superiori al contenuto in triptofano della globulina pura — benchè non si possa dare ad essi valore assoluto (Fischer e Blankenstein) hanno la loro importanza e fanno pensare alla possibilità di modificazioni della costituzione chimica-fisica di alcune quote delle proteine del plasma diverse nelle diverse malattie.

Sono state già osservate variazioni del punto di coagulazione della pseudoglobulina dei sieri difterici in rapporto alla pseudoglobulina normale, proprietà idrofile diverse, variazioni della affinità verso i lipidi e del contenuto in lipidi nelle proteine del siero dei malati, ecc.

Ma mancano ancora ricerche sistematiche e risultati che permettono di parlare di albumine e globuline patologiche e di ammettere che nelle diverse malattie si hanno modificazioni patologiche diverse delle singole frazioni e su queste basi così insicure non si possono costruire ipotesi. Non abbiamo ancora la certezza se il fegato è l'unico organo formatore e regolatore della composizione proteica del plasma e se la sintesi delle albumine e globuline abbia luogo nelle cellule epatiche o nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale. E neppure si può dire se l'aumento delle globuline abbia anche nella cirrosi lo stesso significato degli aumenti di globuline, che occorrono in diverse condizioni morbose.

Ed avviene di pensare, seguendo concetti già sviluppati da Autori che si sono occupati di questo argomento, che nelle cirrosi l'aumento delle globuline possa essere considerato come reazione (in senso immunitario) o prodotto delle alterazioni regressive e progressive dei sistemi di tessuti coinvolti in queste malattie.

RIASSUNTO.

Gli Autori hanno determinato il contenuto di proteine nel plasma in normali, in venti malati di cirrosi di Laennec, in malati di altre malattie del fegato, di malaria e di malattie diverse. Nei cirrotici hanno anche determinato il contenuto di proteine nel liquido ascitico. In tutti i casi di cirrosi di Laennec sono state osservate modificazioni delle proteine del plasma, diminuzione delle albumine e aumento relativo e assoluto della frazione globuline totali. Modificazioni del rapporto A/G sono state anche vedute nei casi di ittero catarrale, in casi di malaria, febbre tifoide, polmonite, ecc.

In alcuni casi sono state anche determinate le euglobuline e pseudoglobuline. È stato discusso il valore diagnostico e prognostico delle modificazioni delle proteine del plasma specialmente nei malati di cirrosi di Laennec.

BIBLIOGRAFIA.

Achard et Arcand. Le Sang, n. 1, 1930.
Alder A. Dtsch. Arch. klin. Med., 126, 61, 1918.
Atchley, Loeb, Benedict a. Palmer. Arch. Int. Med. 1923, 31, 606.
Berger W. In *Hand. d. allg. Hämat.*, Urban u. Schwarzenberg, Berlin, 1934.
Bottaliga M. Policlinico, Sez. Prat., 1933.
Cionini A. Arch. Sci. Med., 1933.
Cionini A. e Barone V. Arch. Sci. Med., 1933.
Filinski W. Presse Méd., 18 mars, 1922.
Fischer A. Klin. Woch., 11, 936, 1932.
Id. Science, 75, 443, 1932.
Geill T. Klin. Woch., 220, 1927.
Gram J. J. Biol. Chem., 49, 279, 1921.
Heidelberger M. Medicine, 3, 1933.
Howe P. E. Phys. Rev., vol. V, 439, 1925.
Kisch F. Klin. Wschr., 1923, 2, 1452.
Lazzaro G. Policlinico, Sez. Med., 1934.
Id. Policlinico, Sez. Med., 1934.
Linder, Lundsgaard a. Van Slyke. J. exp. Med., 39, 887, 1924.
Mc Lester a. Davidson. Arch. Int. Med., 1925, 35, 176.
Mfa. Morgagni, 1932, n. 5.
Midana A. Giorn. It. di Dermatol. e Sifil., 1932.
Moen J. K. a. Reimann H. A. J. Clin. Invest., 589, 1933.
Morawitz P. In *Hand. d. Biochemie d. Menschen u. Tiere.* Jena, 1925.
Needham J. Chemical Embriology, vol. III.
Pellegrini. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1928.
Id. Arch. Pat. Clin. Med., 1930.
Perlzweig W. A., Delrue G. a. Geschickter C. J. Am. Med. Ass., 1928, 90, 755.
Peters a. Van Slike. *Quant. Clin. Chemistry.* Baillière, Tindall a . Cox, London, 1931.
Pickering J. W. The Blood Plasma in Health a. Disease. London, 1928.
Ponticaccia, Campanacci e Groppali. Giorn. Clin. Med., 1927.
Rusznyak, Barat u. Kürthy. Z. klin. Med., 98, 337, 1924.
Salvesen H. A. Acta Med. Scand., vol. LXV, 1926.
Id. Ibid., vol. LXXII, 113, 1929.
Salvesen H. A. a. Linder. J. Biol. Chem., 58, 617, 1923.
Signorelli. Riv. Clin. Med., 1931.
Starlinger W. Dtsch. Med. Wschr., 731, 1928.
Starlinger W. u. Winands. Z. exp. Med. 60, 138, 1928.
Thiébaut F. *Epreuves biologiques dans les ictères.* Masson, 1932.
Wallich R. *Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organime.* Jouvre, Paris, 1930.
Wiener. Wiener. Arch. Int. Med., 1930
Wu H. J. Biol. Chem., 58, 617, 1923.

II.

Istituto di Igiene della R. Università di Napoli
diretto dal Prof. D. De Blasi.

Sulle reazioni di fissazione del complemento nella tubercolosi

di Roberto Rordorf.

La ricerca di metodi di diagnosi serologica della tubercolosi, da poter utilizzare con successo in quei casi nei quali la ricerca dei bacilli nei materiali patologici non è effettuabile o dà risultato negativo, è un problema del quale si sono occupati, da oltre un trentennio, molti sierologi; e che non ha perduto sostanzialmente interesse per il sorgere ed il rapido svilupparsi degli altri mezzi di indagine clinica.

In una malattia a decorso ordinariamente subacuto, quale è la tubercolosi, e nella quale la precocità della diagnosi, pur essendo un elemento indiscutibile di successo terapeutico, non riveste tuttavia in genere lo stesso carattere di urgenza assoluta che ha nelle infezioni acute, si può e si deve cercare di conciliare la giustificata premura di arrivare alla diagnosi e l'impiego di mezzi idonei ad eliminare le cause di errore, che per la tubercolosi sono più numerose che per qualsiasi altra malattia.

È naturale che la specificità delle reazioni serologiche, unitamente alla semplicità della loro esecuzione ed al loro costo non elevato, che ne favorisce il largo impiego, abbiano sollecitato continuamente gli studiosi a tentare la loro applicazione, magari a fianco di altri mezzi diagnostici, per arrivare ad una pronta e sicura diagnosi di quei casi di tubercolosi nei quali la dimostrazione diretta dell'agente patogeno fallisce.

Voler elencare i diversi mezzi serologici tentati, e discuterne sia pure sommariamente il principio informatore ed i risultati finora con essi ottenuti dai diversi sperimentatori, sarebbe impresa oltremodo ardua; e, d'altra parte, in ogni moderno trattato sulla tubercolosi la storia di questi tentativi vi è riportata in maniera esauriente.

Basti accennare che nessun lato del campo immunologico è rimasto inesplorato, e che nel sangue dei tubercolotici è stata effettuata la ricerca di tutti gli anticorpi conosciuti: agglutinine, precipitine, batteriolisine, opsonine, antitossine, anticorpi devianti il complemento. Non tutti i risultati di queste ricerche, però, hanno spinto i loro Autori a proporre delle reazioni utilizzabili per la diagnostica pratica; sicchè si possono, se pure in maniera grossolana, distinguere i mezzi serologici proposti in tre grandi gruppi, e precisamente: le reazioni di agglutinazione, quelle di fissazione del complemento e quelle di precipitazione, dalle quali ultime si possono considerare derivate le reazioni di labilità plasmatica o colloidale.

Il tentativo di dimostrare nel siero di sangue dei tubercolotici la presenza di anticorpi agglutinati, con la comune tecnica con la quale siamo soliti allestire tali reazioni, è stato il primo a dimostrare la sua inconsi-

stenza e ad essere abbandonato; per lo meno per quel che riguarda la diagnosi della tubercolosi nell'uomo; poichè nei bovini, sotto il nome di reazione del Fornet, ancora viene sperimentata, ottenendo però giudizi discordanti, una reazione di agglutinazione. Invece gli altri due gruppi di reazioni, avendo dimostrato una maggiore idoneità a raggiungere lo scopo che si prefiggono, sono stati sempre più accuratamente studiati e perfezionati da numerosi Autori; e, se non si può dire ancora che essi siano entrati nel campo della pratica diagnostica, si deve tuttavia ammettere che essi abbiano in sè gli elementi per poter in avvenire compiere tale ingresso.

Per quanto riguarda le reazioni di precipitazione, si può dire che il principio sul quale esse si erano fondate al loro primo apparire sia stato in seguito completamente trasformato, ed il loro stesso carattere di reazioni immunologiche negato. Difatti, quando il Bonome per il primo, nel 1907, le propose, egli annunziò di aver risolto, a mezzo della reazione delle precipitine, non solo il problema della diagnosi serologica della tubercolosi, ma anche quello ben più difficile della differenziazione delle forme di tubercolosi dovute a bacilli del tipo umano da quelle dovute a bacilli del tipo bovino.

Poco dopo, però, Stoerck, anche sulla scorta di precedenti studi di Kraus, dimostrò che il siero dei tubercolotici precipita anche sotto l'azione del fenolo, della resorcina, dei lipoidi estratti dai bacilli tubercolari. Ciò venne a spostare la questione in un altro campo. Si pensò che le precipitazioni ottenute dal Bonome non fossero l'effetto di una vera reazione immunitaria fra antigene ed anticorpi, ma soltanto quello di peculiari condizioni fisico-chimiche del siero dei tubercolotici. Vennero così le reazioni di Daranyi, di Baum, di Matèfy, di Vernes, ecc., nelle quali la flocculazione è ottenuta con i più svariati mezzi chimici (alcool, solfato di alluminio, resorcina, ecc.); e che sono interpretate come esponenti di uno stato di labilità plasmatica del siero dei tubercolotici, consistente sopratutto in una variazione del quoziente plasmatico, vale a dire dal rapporto fra albumina e globulina del siero.

Allo stato attuale della questione, dunque, e prescindendo dalla utilità diagnostica di queste reazioni, la quale appare notevole, si può dire che esse non possono essere considerate come reazioni immunologiche; e la facilità con la quale esse danno risultato positivo anche in altre malattie costituzionali e nei tumori maligni conferma tale presupposto.

Come reazioni immunologiche vere e proprie restano dunque in campo soltanto quelle fondate sulla fissazione del complemento; e finora soltanto da esse pare che ci si debba attendere la soluzione del problema della diagnosi serologica specifica della tubercolosi.

La storia di queste reazioni di fissazione del complemento è piuttosto lunga e complicata. Poichè in esse la massima importanza è giustamente devoluta all'antigene, che impartisce la sensibilità e la specificità alla reazione, ogni Autore che ha voluto portare il suo contributo al perfezionamento del metodo ha proposto l'adozione di un antigeno proprio, accompagnata o non da corollari di modificazioni di tecnica sulla cui utilità si possono anche fare delle riserve.

Quella della diversità degli antigeni è certamente la grave tara di tutte le reazioni di deviazione del complemento, che non ha permesso la proposta standardizzazione della reazione di Wassermann, e che è responsabile di

tanti risultati contradditori emessi da laboratori diversi per un medesimo siero. Gli stessi Autori che cercano di perfezionare tali reazioni sono combattuti fra il desiderio di confezionare antigeni sensibilissimi e quello di ottenere antigeni che rispondano molto specificamente; poichè è risaputo che in generale l'alta sensibilità di un antigeno va a detrimento della sua specificità: anche in questo caso l'ottimo è nemico del meglio!

Tuttavia, dal giorno in cui Widal e Le Sourd, traendo partito dalle esperienze di Bordet e Gengou, ed impiegando come antigeno il bacillo omogeneo di Arloing e Courmont, riuscirono per i primi a dimostrare la esistenza nel siero di sangue dei tubercolotici di anticorpi devianti il complemento, molto cammino si è fatto verso il perfezionamento della reazione, se non verso la sua semplificazione.

Le tappe di questo perfezionamento sono segnate dall'uso di antigeni di sensibilità e specificità via via crescenti, a cominciare da quello alla tubercolina di Comus e Pagniez, che soddisfece ben poco anche i suoi ideatori, a quello all'uovo di Besredka; dall'antigene B2 di Calmette e Massol, all'antigene metilico di Boquet e Négre. di Neuberg e Klopstoch, agli antigeni di Wassermann, di Borrel e Boez, di Petroff, ecc. Recentemente poi, un nuovo antigene è stato proposto da Witebsky, Klingestein e Kuhn, e tale antigene già abbastanza largamente sperimentato, va raccogliendo consensi e dissensi in sì aperto contrasto fra di loro che non pare veramente superfluo aggiungere altro materiale sperimentale per un giudizio definitivo su di esso. Di questo antigene, dunque, e di quello metilico di Boquet e Négre, che fra tutti gli altri pare che abbia dato i migliori risultati, intendo occuparmi nel presente lavoro.



Oltre che per la loro efficacia diagnostica, superiore, secondo la più gran parte degli sperimentatori, a quella degli altri antigeni tubercolari, l'antigeno di Boquet e Négre e quello di Witebsky hanno dei punti di contatto per il principio che ha informato la loro elaborazione. Essi sono degli estratti lipoidei di bacilli tubercolari, ottenuti nel primo caso con l'alcool metilico, nel secondo col benzolo. Si sa che i corpi bacillari tubercolari interi rappresentano un antigene di scarsissimo valore, mentre alcune sostanze estratte da essi hanno un valore antigeno notevolissimo. Tali sostanze sono certamente di natura lipoidea, e più precisamente si tratterebbe di fosfatidi; ma, secondo recenti vedute, la efficacia della loro azione antigena sarebbe dovuta non tanto alle sostanze lipoidee di per sè stesse, quanto a degli idrati di carbonio che sarebbero intimamente legate ad esse, e che verrebbero con esse estratte dai solventi. Al contrario, le proteine del bacillo tubercolare sarebbero quasi completamente inattive dal punto di vista antigenetico, ed un antigene tubercolare sarebbe tanto più attivo quanto più depurato dalle proteine.

Partendo da questo concetto, Boquet e Négre hanno preparato il loro antigene metilico, che è un estratto bacillare ottenuto facendo macerare in alcool metilico per 10-12 giorni a 37° C. dei bacilli tubercolari previamente sgrassati mediante la permanenza per 24 ore in acetone. Questo antigene contiene così i lipoidi fosforati, i quali sono appunto solubili in alcool metilico e non in acetone, e che sarebbero dotati della massima azione antigena; mentre i lipoidi non fosforati, che vengono previamente allontanati mediante

il trattamento con acetone, non avrebbero tale potere. In un primo tempo l'estrazione dei lipoidi veniva dagli A. compiuta mediante alcool etilico, ma essi videro in seguito che l'impiego dell'alcool metilico aumentava del doppio la sensibilità dell'antigeno.

Questo antigeno, che è stato anche dagli Autori proposto quale antigeno *in vivo* per il trattamento immunitario della tubercolosi, è stato largamente sperimentato *in vitro* quale antigeno per la prova di fissazione del complemento, e, come ho sopra accennato, con risultati abbastanza lusinghieri. Gli Autori sostengono che con esso, in casi di tubercolosi certa, si ha una positività di reazioni dell'85 %, ed in casi di sospetta tubercolosi una positività del 48 %. Secondo essi, mai la reazione riuscirebbe positiva nei non tubercolotici, tranne in qualche caso di infezione luetica.

Per citare soltanto alcuni degli sperimentatori che hanno voluto controllare l'efficacia di tale antigeno, ricorderemo Ichok, che ha ottenuto il 76,85 % di positività con sieri di individui sicuramente tubercolotici, e nessuna positività con sieri non tubercolari: Armand-Delille, Hillemand e Lestocquoy, che hanno avuto nei tubercolotici l'85 % di positività; Verge, che ha sperimentato su cani tubercolotici, ed ha ottenuto l'88 % di positività nei malati e nessuna positività nei sani: Wadsworth, e Maltaner, che hanno avuto nei malati dall'85 % al 95 % di positività; Lemaire, che nei casi di tubercolosi delle vie urinarie ha avuto il 90,5 % di positività, ed in quella delle vie genitali il 56,66 %; Merz, che nella tubercolosi renale ha avuto il 94,7 % di positività, ed in quella genitale il 48,5 %; Ozieblowsky, che nella tubercolosi polmonare conclamata ha ottenuto l'86 % di positività, ed in quella iniziale il 19 %. Il Breton, in un suo studio comparativo fra la reazione di Vernes e quella di Boquet-Négre, dichiara di avere ottenuto con questa ultima soltanto il 60,09 % di positività nei casi di tubercolosi certa; ma egli ha seguito speciali procedimenti tecnici che sono stati anche criticati dai due Autori della reazione.

Quanto alla specificità, occorre notare, che a fianco all'assenza di risultati positivi in non tubercolotici presentata da Ichok, da Verge, da Merz e da qualche altro, figurano i risultati di Lemaire che ha ottenuto una percentuale di positività aspecifiche varianti dal 7,9 % al 20 %; Ozieblowsky ha trovato la reazione positiva, per quanto debolmente, nel 12 % di soggetti non tubercolotici, ecc. Come si vede, se per la sensibilità possiamo essere abbastanza contenti di questa reazione, non altrettanto possiamo dire per quanto riguarda la sua specificità; chè in un buon numero di casi possiamo avere una reazione positiva in soggetti sani. In verità, molti sono gli Autori che sostengono che codeste positività aspecifiche non siano in realtà che delle sorprendenti anticipazioni diagnostiche, e che i soggetti a reazione positiva debbano essere considerati come sicuri candidati alla tubercolosi clinicamente accertabile, oppure che si tratti di soggetti il cui stato allergico derivi dall'aver sopportato e superato piccole lesioni specifiche inavvertite. Ciò è senza dubbio possibile, almeno in una parte di tali casi; ma l'inconveniente pratico di tale ipersensibilità della reazione rimane a malgrado di queste considerazioni.

Diversi Autori poi hanno cercato di aumentare la specificità della reazione con accorgimenti tecnici personali. Gellner, per esempio, ha praticato la reazione di fissazione con antigene metilico, ma seguendo la tecnica di Hecht-Weinberg. La prima fase (unione del siero con l'antigene e fissazione del complemento) si effettua in ghiacciaia a 4° C. per 18 ore; quindi, dopo la

aggiunta delle emazie, le reazioni vengono portate in termostato a 37° C. per 20 minuti. Egli assicura che la reazione, con questo procedimento, acquista una sensibilità estrema, sopra tutto nelle forme iniziali di malattia. Difatti, in 15 casi di tubercolosi certa, ma iniziale, senza reperto bacillare nell'espettorato, egli ha ottenuto una positività del 100 %. Però, 27 casi di tubercolosi conclamata, con espettorato bacillifero, gli hanno offerto soltanto 18 positività, vale a dire una positività di appena il 66,66 %; 23 casi di sospetta tubercolosi gli hanno dato una positività del 65,22 %; ed in 49 casi di malattie sicuramente non tubercolari egli ha dovuto registrare una positività dell'8,16 %, vale a dire una delle più alte positività aspecifiche registrate per questa reazione. Non si vede allora quale potrebbe essere il vantaggio della nuova tecnica proposta dall'Autore, tanto più che è notoria la facile positività aspecifica constatabile con sieri non inattivati e quindi non stabilizzati. Alcuni sieri in effetti e particolarmente quelli dei sifilitici, dei malarici febbrili, dei carcinomatosi, delle donne in gravidanza presentano una grande labilità colloidale che è causa di false reazioni positive, anche nella comune reazione di Wassermann, ma sopratutto nella deviazione del complemento per la tubercolosi; labilità che può essere eliminata o per lo meno ridotta al minimo, secondo Sachs, inattivando i sieri a 56°. Le modifiche dunque con i sieri attivi (Goldenberg, Waltis, Capuano non ci sembrano commendevoli, sia perchè in questo modo molti tubercolotici non vengono rivelati, sia perchè si ha una percentuale elevata di risultati aspecifici, come la generalità dei ricercatori hanno verificato.

Ninni, partendo dal concetto, scaturito da numerose sue esperienze e largamente confermato, che l'acido fenico sia capace di attivare le proprietà antigene delle sostanze lipoidee, ha tentato di rinforzare l'azione dello antigene metilico, sia *in vivo* che *in vitro*, mediante l'aggiunta ad esso di fenolo. Egli ha visto che il miscuglio di antigene metilico e fenolo dimostra *in vitro*, quando venga impiegato per la reazione di fissazione del complemento, una maggiore sensibilità che non l'antigene metilico semplice; di maniera che si ha con esso un aumento delle percentuali delle reazioni positive con i sieri tubercolari, ed un aumento della quantità di complemento fissata. Tale aumento di sensibilità non va a detrimento della specificità dell'antigene, la quale rimane inalterata. Poichè il fenolo da solo, secondo le esperienze di Ninni, è capace di funzionare da antigene per la reazione di Wassermann, si poteva temere che la sua aggiunta all'antigene metilico modificasse la specificità di questo, per lo meno nei riguardi dei sieri luetici. Ma Ninni ha accertato che tale timore può essere eliminato, purchè nella esecuzione della reazione si impieghi una dose di emolisina antimontone di almeno 10 unità emolitiche; e purchè nella lettura dei risultati si considerino come positivi soltanto quelli nei quali siano state fissate più di due dosi di alessina.

Questi risultati di Ninni sono stati confermati da Gualdi, che su 86 sieri appartenenti a tubercolotici delle varie forme cliniche ha ottenuto col semplice antigene metilico 51 risultati positivi, e con l'antigene metilico attivato col fenolo 72 risultati positivi; e da Auguste, che ha notato che la sensibilità dell'antigene fenolato aumenta di un quarto rispetto a quella dell'antigene semplice. Entrambi questi Autori, al pari di Ninni, hanno visto che la specificità dell'antigene metilico attivato resta la stessa di quello semplice.

Poichè questa tecnica di Ninni sembra dare risultati così brillanti, ho

voluto sperimentare nel corso delle mie ricerche, come dirò più avanti, l'antigene metilico fenolato a fianco di quello semplice.

Il metodo di Witebsky, Klingestein e Kuhn è stato proposto da troppo poco tempo, perchè esso possa essere stato controllato così largamente come quello di Boquet e Négre. Abbiamo detto che l'antigene proposto da questi Autori è costituito da un estratto bacillare benzolico, anzichè alcoolico. Secondo gli Autori, questo antigene rappresenta quanto di meglio si sia finora prodotto per eliminare l'inconveniente delle reazioni positive aspecifiche; ed essi stessi, avendolo sperimentato in varie malattie infettive ed anche nello stato gravidico, vale a dire in quelle condizioni organiche che più facilmente determinano la positività aspecifica, hanno visto che questa non supera il 5-6 %. Ma l'opinione degli studiosi che hanno controllato tale reazione non sempre è d'accordo con quella dei suoi Autori; Gabbi, per esempio, ha notato con sieri neoplastici una positività del 44 %; Babudieri e Jacopino, con sieri di individui sani, una positività del 17,3 %, pur dovendo questi ultimi Autori ammettere che, per essere state le esperienze condotte sul personale di un sanatorio per tubercolotici, il loro valore probativo è molto inficiato; Moretti, in malati delle più svariate malattie non tubercolari, ha ottenuto una positività del 21,4 %; e Mussi del 12,9 %. Al contrario, per Kindermann, Schramek e Höring, Mino, Hämel e Horster, la aspecificità si limita al 4 %; per Coggi e Groppali al 4,9 %; per De Gaetani al 5 %; per Rapallini al 5,5 %. Marabottino Marabotti, che si dichiara molto soddisfatto della sensibilità della reazione (100 % di positività nelle forme di tubercolosi attiva, e 87,6 % in quelle subattive), conclude altresì che anche la specificità di tale antigeno è molto soddisfacente.

In queste reazioni sierologiche sulla tubercolosi parecchi fattori possono influire sull'apprezzamento dei risultati; ed in primo luogo la difficoltà di poter con certezza escludere nei soggetti ritenuti sani o malati di malattie non tubercolari, che dovrebbero servire da controllo per la specificità della reazione, la presenza di forme inizialissime o di piccole lesioni cicatrizzate e clinicamente mute; le quali, con antigeni molto sensibili, possono dare risultati positivi. Ecco perchè sarebbe logico ed opportuno che, quando si tratti di dare un giudizio su nuovi metodi di diagnosi sierologica della tubercolosi, il controllo venisse fatto adoperando, a fianco al metodo nuovo, almeno uno di quelli già abbastanza sperimentati. È ovvio che, durante la lettura dei risultati, la positività su individui ritenuti sani, se ottenuta con uno solo dei metodi, può deporre per un risultato aspecifico; ma, se il reperto di positività fosse ottenuto concordemente con entrambi i metodi, sarebbe il caso di indagare molto seriamente se l'individuo in esame debba ritenersi veramente indenne dall'infezione tubercolare.

Ed è appunto ciò che mi sono proposto di fare io: volendo controllare la efficacia diagnostica del nuovo metodo di Witebsky, ho pensato di associare ad esso, negli esperimenti, anche il metodo di Boquet e Négre, sia con l'uso di antigene metilico semplice, che con antigene attivato secondo la tecnica di Ninni; e ciò non tanto per ricavare un criterio circa la efficacia comparativa dei due metodi, quanto per avere più elementi per giudicare della specificità o meno dei risultati. Su ogni siero in esame ho poi anche praticato la reazione di Wassermann, per poter controllare l'esistenza o meno di infezione luetica, e la sua eventuale influenza sui risultati ottenuti con gli antigeni tubercolari.



In un periodo di tempo di 5 mesi (fra il febbraio ed il luglio del corrente anno), ho praticato le reazioni sopra elencate su 158 individui.

Di queste 158 persone, 45 erano affette da tubercolosi polmonare avanzata, con espettorato bacillifero; 33 da tubercolosi iniziale degli adulti (intendendo per tubercolosi iniziale gli infiltrati precoci senza fatti generali notevoli, e senza reperto costante di bacilli nell'espettorato; in questo gruppo ho anche compresi 5 bambini affetti da adenopatia tracheo-bronchiale con reazione perifocale, accertata radiologicamente); 28 da tubercolosi addominale e chirurgica di varie forme; 16 erano luetici, anamnesticamente e clinicamente accertati e tutti a Wassermann positiva; 22 malati di diverse affezioni acute e croniche, di cui 8 di natura neoplastica, esenti certamente da tubercolosi e da lue; 14 erano donne in diversi periodi della gravidanza, e che risultavano all'indagine anamnestica ed al più accurato esame clinico indenni da malattie in atto.

Le diverse reazioni sono state sempre allestite contemporaneamente per ciascun siero, ed alla minore distanza possibile di tempo dal prelevamento del sangue.

Per la loro esecuzione ho cercato di seguire il più fedelmente possibile i dettami dei singoli Autori. Poichè la descrizione della tecnica di allestimento delle singole reazioni richiederebbe molto spazio, e, d'altra parte, essa è riportata in numerosi lavori, mi astengo da tale descrizione dettagliata, limitandomi a fornire, per ciascuna reazione i dati più salienti. Ho invece creduto utile elaborare delle tavole schematiche, sulle quali e con l'aiuto delle poche notizie che qui riporto, ciascuno potrà rendersi esatto conto dei procedimenti tecnici da me adottati.

1. *Reazione di Wassermann.* — Ho seguito il metodo originario di Wassermann, ed ho fatto uso di due antigeni differenti (antigene luetico Meister-Lucius, ed antigene luetico Istituto Sieroterapico Milanese). Siero in esame inattivato per 30 minuti a 55° C. Sistema emolitico antimontone. Impiego per la reazione di 3 unità emolitiche. Titolazione del complemento, dell'emolisina e dell'antigene ogni volta prima di allestire la reazione. Oltre ai soliti controlli del siero, dell'antigene (dose semplice e dose doppia) e del complemento, ho anche allestito ogni volta il controllo con un siero sicuramente normale e con un siero sicuramente sifilitico. Prima lettura dopo emolisi completa dei controlli, e seconda lettura dopo 12 ore di permanenza delle reazioni in ghiacciaia.

2. *Reazione di Boquet-Négre, con antigene metilico semplice.* — Ho seguito la tecnica descritta dagli Autori nell'ultima edizione del loro manuale (Calmette A., Négre L., et Boquet A.: *Manuel technique de Microbiologie et Sérologie* - Masson Ed., Paris, 1933); facendo uso per ciascuna reazione secondo i dettami di Calmette e Massol, di dosi varie di alessina, per determinare l'intensità della reazione. Ho così impiegato da una ad otto dosi minime di alessina per ciascuna siero. Per i controlli del siero e dell'antigene mi sono limitato ad un massimo di 3 dosi di complemento. Ho usato l'antigene originale del commercio, diluito secondo le prescrizioni degli Autori, cioè 1:20.

3. *Reazione di Boquet-Négre con antigene metilico attivato col fenolo,*

secondo il metodo di Ninni. — La tecnica seguita non differisce da quella della precedente reazione se non per quello che riguarda la preparazione dell'antigene. Ho usato antigene metilico del commercio fenolizzato al 2% — al momento dell'uso l'antigene metilico fenicato veniva diluito secondo la norma cioè 1:20, ed esperimentato con 0.20 di siero da esaminare inattivato e con dosi varie di complemento secondo la tecnica di Calmette e Massol.

4. *Reazione di Witebsky-Klingestein-Kuhn.* — Ho seguito in tutto la tecnica consigliata dagli Autori; ed ho fatto uso di un antigeno originale del commercio, il quale è stato privato del benzolo per evaporazione a bagnomaria, secondo le annesse istruzioni, e diluito nelle varie proporzioni indicate nella relativa tavola. I sieri in esame sono stati inattivati per mezz'ora a 56° C, e poi surriscaldati per 15 minuti a 60°, per evitare il più possibile il verificarsi di positività aspecifiche, dovute specialmente alla lue.

Per quanto riguarda i sieri a Wassermann positiva, non ho constatato nessuna aspecificità nei 16 luetici, mentre in 6 casi si è avuto una positività per la lue e contemporaneamente con gli antigeni metilici, ma questi sieri appartenevano a individui con chiare note cliniche di associazione delle due malattie. Ciò del resto è stato anche affermato da Gualdi e da Auguste.

Un inconveniente che si rivela sopratutto con l'antigene metilico, ma da cui non va esente ordinariamente l'antigene metilico attivato è costituito dall'emolisi che facilmente si verifica anche nei tubi dove in un primo tempo si era verificata la deviazione del complemento. Mentre per la reazione di Wassermann e per quella di Witebsky la lettura fatta tardivamente è quella utile; per la reazione di Boquet-Négre la lettura deve essere fatta rapidamente, subito dopo la estrazione dal termostato, poichè in caso diverso le reazioni non fortissimamente positive possono diventare negative per l'emolisi che interviene in un secondo tempo. L'inconveniente della rapida emolisi che si verifica quasi esclusivamente con i sieri debolmente positivi, può rendere perplesso lo sperimentatore nel giudicare il risultato della fissazione di una sola dose di alessina. Ho perciò considerato positivi solo quei sieri che hanno fissato, a lettura immediata, almeno due unità alessiche, in accordo con quanto consigliano sia Boquet e Négre che Ninni.

Nella tavola N. 4 sono esposti schematicamente i risultati delle diverse prove. Come considerazioni di indole generale, si può dire che la reazione di Witebsky è risultata fornita di una grande specificità. Nessun siero sifilitico ha dato risultato positivo con tale reazione. Essa però si è dimostrata anche poco sensibile, eseguendo la lettura tardiva, giusto come consigliano gli AA, ed il maggior numero di positività si è avuto in quei casi di tubercolosi conclamata, ad espettorato bacillifero, nei quali difficilmente si ricorre al sussidio diagnostico di una reazione serologica; mentre nei casi iniziali, nei quali tale sussidio sarebbe richiesto per la scarsezza di altri segni certi della malattia, essa ha dato il più delle volte risultato negativo. Per esempio, i 5 casi di bambini con adenopatia tracheo-bronchiale ed a Pirquet positiva, hanno tutti fornito risultato negativo. Ciò diminuisce enormemente il valore pratico della reazione, come si può facilmente intendere.

Quanto alla reazione di Boquet-Négre si può dire che essa è notevolmente più sensibile della Witebsky. La sua sensibilità nei casi di tubercolosi iniziale è risultata notevole. Se poi si fa uso per essa dell'antigeno attivato secondo il metodo di Ninni, la sensibilità aumenta ancora notevolmente (dal 10 al 20%).

Volendo tradurre in cifre la sensibilità e la specificità rispettive delle reazioni praticate, ci possiamo servire dei risultati parziali segnati nella tavola N. 4.

Da essa potremo rivelare che i sieri di sifilitici con W. positiva non danno luogo a falsa positività, sia con l'antigene metilico attivato o non che con l'antigene di W. K. K. Se però i sieri appartengono ad individui affetti da sifilide e da tubercolosi si hanno entrambe le reazioni positive.

Questi miei risultati, riguardanti le presunte false positività in individui sifilitici, sommariamente in accordo con quelli di Gualdi e di Auguste, sono in contrasto con quelli di molti altri sperimentatori che hanno avuto una positività per la tubercolosi oscillante tra il 5 e il 12% con sieri dei sifiilitici. Credo che l'assenza di positività per la tubercolosi nei sieri di individui affetti da sola sifilide sia da attribuirsi alla tecnica da me usata, cioè, per la Boquet e Négre, modificata o no, dal considerare solo positivi quei sieri che fissano almeno due dosi di alessina, usando come minimo 10 unità emolitiche; per la Witebsky, dal considerare positivi solo quei sieri che restano tali a lettura tardiva ed in presenza di quattro unità emolitiche. In effetti, se per la Witebsky, invece di 4 unità emolitiche se ne usano tre, come per alcuni sieri ho contemporaneamente esperimentato, si verificano risultati aspecifici con sieri sifilitici sicuramente indenni da tubercolosi (2 positivi a lettura tardiva su otto sieri di sifilitici esperimentati con tre dosi di emolisina, sieri che, invece, risultarono negativi usando le quattro dosi consigliate da Witebsky).

Così pure i risultati negativi avuti nella gravidanza, nel cancro e in altre malattie non tubercolari, a differenza delle aspecificità, talvolta anche notevole, verificate da Babudiero e Jacopino (17.3%) e da Moretti (21.4%) in individui sani o affetti da malattie non tubercolari, dipendono sempre dall'aver seguito esattamente la tecnica di Boquet e Négre e di Witebsky e dell'aver usato emolisina antimontone. È noto infatti, che l'emolisina antibue aumenta di molto la percentuale di positività dato il suo basso titolo (mai superiore a 1:500), sino a dar luogo a reazioni aspecifiche non solo per la derivazione del complemento per la tubercolosi, ma finanche per la Wassermann, come Ninni e Molinari hanno esaurientemente dimostrato.

Per quanto riguarda la sensibilità, sia della reazione di Boquet e Négre sia della Witebsky, i miei dati sono abbastanza differenti da quelli ottenuti dalla generalità per i motivi di tecnica precedentemente esposti. In effetti, ho ottenuto con l'antigeno metilico, su 106 tubercolosi esaminati, 38 positivi, vale a dire 35.7%, cifra di gran lunga inferiore alla sensibilità constatata dagli altri autori, che oscilla tra 72.7 e 86%; con l'antigene di Witebsky, 34 risultati positivi, vale a dire 32.3%, cifra di molto inferiore alla media delle percentuali (70%) che hanno ottenuto gli altri sperimentatori sia italiani che stranieri. Con l'antigene di Boquet e Négre attivato dall'acido fenico, invece, ho ottenuto 50 risultati positivi, vale a dire 47%, cioè un quarto in più di reazioni positive.

I miei dati corrispondono a quelli di Auguste, sia per la deviazione del complemento eseguito con l'antigene di Boquet e Négre che per l'aumento delle percentuali di positività che si verifica in circa un quarto dei casi di tubercolosi quando venga praticata l'attivazione con la dose minima di acido fenico usato dal Ninni.

Se si analizzano i dati di sensibilità in ragione delle varie forme di tubercolosi troviamo, di accordo con gli altri AA. che tanto nelle forme chirur-

giche, quanto nelle forme iniziali polmonari, la percentuale di positività è molto bassa, sia con gli antigeni metilici che con quello di Witebsky; mentre nelle forme polmonari ulcero-caseose la positività da 46.6 con l'antigene Witebsky, aumenta al 51% con l'antigene di Boquet e Négre, sino al 62.2% con l'antigene metilico attivato. La mia percentuale non raggiunge però quella costatata dalla generalità, anche perchè tra 45 sieri di detta serie ve ne erano 10 appartenenti ad infermi in istato grave, dei quali nove hanno dato risultato negativo, abbassando quindi notevolmente la percentuale di positività. Ora è noto che gli anticorpi tubercolari scompaiono nella fase terminale della tubercolosi, il che forse dipende, come pensa Ninni, da pseudoreazione per adsorbimento in circolo degli stessi anticorpi da parte dei prodotti di scissione delle proteine dei tessuti e del sangue, analogamente alla loro diminuzione o sparizione temporanea che si osserva, sperimentalmente, in seguito alla iniezione di dosi submortali di tubercolina (Gualdi).

Da notare che nelle forme iniziali gli antigeni tubercolari rispondono sopratutto male nei bambini, perchè, su 5 tali casi esaminati, nessuno ha dato risultato positivo.

In base ai miei risultati posso concludere: gli antigeni di Boquet e Négre e di Witebsky sono abbastanza specifici per la tubercolosi, a condizione che si usino le esatte norme di tecnica nell'esecuzione della deviazione del complemento. Per quanto riguarda la sensibilità essa è generalmente molto bassa; nelle forme polmonari bacillifere, comprese quelle in individui anergici, la percentuale non supera il 50%, cifra che al massimo può salire al 60% con l'antigene metilico attivato; nelle forme iniziali non costantemente bacillifere e nelle forme chiuse di tubercolosi non polmonari, la percentuale di positività, si ha circa in un terzo dei casi, cioè in un numero di casi tutt'altro che superiore a quello che l'osservazione clinica, il reperto radiologico e l'eventuale ricerca del bacillo di Koch permettono di diagnosticare.

Dal punto di vista tecnico la reazione di Witebsky è di più facile esecuzione e lettura, perchè non dà luogo ad emolisi tardiva per i sieri positivi, cosa che invece si verifica per quelli debolmente positivi con l'antigene metilico di Boquet e Négre, attivato o non.

RIASSUNTO

L'A. ha sperimentato su 158 sieri, di tubercolotici delle varie forme cliniche, di luetici, di cancerigni, di malati di altre malattie e di gravide, le reazioni di fissazione del complemento con il metodo di Witebsky-Klingestein-Kuhn, con quello di Boquet-Négre all'antigene metilico e con quello di Boquet-Négre all'antigene metilico attivato con fenolo, secondo i suggerimenti di Ninni. Egli viene alla conclusione che tutte e tre le reazioni sono sufficientemente specifiche: un solo caso aspecifico su 52 sieri sicuramente non tubercolari; ma che esse lasciano molto a desiderare dal punto di vista della sensibilità onde la clinica non può molto avvantaggiarsene. Su 105 sieri, infatti, di tubercolosi polmonari o di altri organi, in fase avanzata del male o iniziale, ha ottenuto:

con l'antigene di Witebsky, Klingenstein e Kuhn 34 casi positivi (32.3%);

con l'antigene di Boquet e Négre 38 casi positivi (35.7%);

con l'antigene di Boquet e Négre attivato dall'acido fenico al 2%, 50 casi positivi (47%).

TAVOLA I. — *Schema dell'allestimento della Reazione di Wassermann, col metodo originario e con l'impiego di due antigeni.*

Provette	Un'ora in termostato a 37° C.							Trenta minuti in termostato a 37° C.	
	Siero in esame inattivato a 55° C. per 30 minuti.	Antigeno luetico A diluito al doppio del titolo.	Antigeno luetico B diluito al doppio del titolo.	Complemento diluito 1 : 10 (dose minima attiva 0.8 cc.)	Siero sicuramente normale inattivato.	Siero sicuramente luetico inattivato.	Soluzione fisiologica all'8.5 per mille.	Sospensione al 5 % di emazie di montone.	Siero emolitico antimontone.
1	0.20 cc.	1 cc.	—	0.8 cc.	—	—	1 cc.	1 cc.	3 unità emolit.
2	»	—	1 cc.	»	—	—	1 cc.	»	» »
3	»	—	—	»	—	—	2 cc.	»	» »
4	—	1 cc.	—	»	—	—	1.20 cc.	»	» »
5	—	2 cc.	—	»	—	—	0.20 cc.	»	» »
6	—	—	1 cc.	»	—	—	1.20 cc.	»	» »
7	—	—	2 cc.	»	—	—	0.20 cc.	»	» »
8	—	1 cc.	—	»	0.20 cc.	—	1 cc.	»	» »
9	—	—	1 cc.	»	0.20 cc.	—	1 cc.	»	» »
10	—	—	—	»	0.20 cc.	—	2 cc.	»	» »
11	—	1 cc.	—	»	—	0.20 cc.	1 cc.	»	» »
12	—	—	1 cc.	»	—	0.20 cc.	1 cc.	»	» »
13	—	—	—	»	—	0.20 cc.	2 cc.	»	» »
14	—	—	—	»	—	—	2.20 cc.	»	» »

TAVOLA II. — *Schema dell'allestimento di una reazione di fissazione del complemento per la tubercolosi con antigene metilico originario.*

Provette	Un'ora in termostato a 37° C.				Trenta minuti in termostato a 37° C.	
	Siero in esame inattivato a 55° C. per 30 minuti.	Antigene metilico diluito 1 : 20	Complemento diluito 1 : 5 (dose minima attiva: 0.1 cc.)	Soluzione fisiologica all'8.5 per mille	Poltiglia globulare di montone	Siero emolitico antimontone
1	0.20 cc.	1 cc.	0.1 cc.	1.20 cc.	1 goccia	10 unità emolitiche
2	»	»	0.2 cc.	1.10 cc.	»	» »
3	»	»	0.3 cc.	1.00 cc.	»	» »
4	»	»	0.4 cc.	0.90 cc.	»	» »
5	»	»	0.5 cc.	0.80 cc.	»	» »
6	»	»	0.6 cc.	0.70 cc.	»	» »
7	»	»	0.7 cc.	0.60 cc.	»	» »
8	»	»	0.8 cc.	0.50 cc.	»	» »
9	»	—	0.1 cc.	2.20 cc.	»	» »
10	»	—	0.2 cc.	2.10 cc.	»	» »
11	»	—	0.3 cc.	2.00 cc.	»	» »
12	—	1 cc.	0.1 cc.	1.40 cc.	»	» »
13	—	1 cc.	0.2 cc.	1.30 cc.	»	» »
14	—	1 cc.	0.3 cc.	1.20 cc.	»	» »

TAVOLA III. — *Schema dell'allestimento di una reazione di Witebsky, Klingestein, Kahn.*

Provette	Novanta minuti in termostato a 37° C.									Due ore in termostato a 37° C.	
	Siero in esame inattivato per 30' a 56° C. e poi per 15' a 60° C. diluito a 1/3	Antigeno diluito						Complemento diluito 1 : 15	Soluzione fisiologica all'8.50 per mille	Emazie di montone al 5 %	Siero emolitico antimontone
		1 : 1	1 : 3	1 : 9	1 : 27	1 : 81	1 : 243				
1	0.25 cc.	0.25 cc.	—	—	—	—	—	0.25 cc.	—	0.50 cc.	4 unità emol.
2	»	—	0.25 cc.	—	—	—	—	»	—	»	»
3	»	—	—	0.25 cc.	—	—	—	»	—	»	»
4	»	—	—	—	0.25 cc.	—	—	»	—	»	»
5	»	—	—	—	—	0.25 cc.	—	»	—	»	»
6	»	—	—	—	—	—	0.25 cc.	»	—	»	»
7	»	—	—	—	—	—	—	»	0.25 cc.	»	»
8	—	0.25 cc.	—	—	—	—	—	»	0.25 cc.	»	»
9	—	—	0.25 cc.	—	—	—	—	»	»	»	»
10	—	—	—	0.25 cc.	—	—	—	»	»	»	»
11	—	—	—	—	0.25 cc.	—	—	»	»	»	»
12	—	—	—	—	—	0.25 cc.	—	»	»	»	»
13	—	—	—	—	—	—	0.25 cc.	»	»	»	»

TAVOLA IV. — *Schema dei risultati ottenuti con le diverse reazioni.*

Provenienza dei sieri	Numero dei sieri	Reazione di Wassermann		R. di Boquet-Négre con antigene originale		R. di Boquet-Négre con antigeno fenolato		Reazione di Witebsky	
		Numero dei casi positivi		Numero dei casi positivi	%	Numero dei casi positivi	%	Numero dei casi positivi	%
1. — Tubercolosi polmonare avanzata (espettorato bacillifero.	45	3 in individui anche sifilitici		23	51.1	28	62.2	21	46.6
2. — Tubercolosi iniziale (infiltrazioni apicali ed adenopatie tracheo-bronchiali con reazione perifocale).	33	2 in individui anche sifilitici		10	30.3	14	42.4	9	27.2
3. — Tubercolosi addominale e chirurgiche.	28	1 in individuo anche sifilitico		5	17.85	8	28.57	4	14.2
4. — Sifilide a W. + . .	16	16		0	0	0	0	0	0
5. — Neoplasmi	8	1		1	12.5	1	12.5	0	0
6. — Malattie diverse . . .	14	0		0	0	0	0	0	0
7. — Gravidanza	14	0		0	0	0	0	0	0

BIBLIOGRAFIA.

BONOME A. Centralbl. f. Bakter. Origin., 1907.
KRAUS Citato da STOERCK.
STOERCK E. Wien. Klin. Wochen., 1908.
v. DARANYI J. Deutsche Mediz. Wochen., 1922.
BAUM F. Americ. Revue of Tuberc., 1924.
MATEFY. Citato da BAUM.
VERNES A. Archiv. Instit. Prophyl., 1930.
BORDET et GENGOU. C. R. Acad. Scienc., 1903.
WIDAL et LE SOURD. Soc. Médic. des Hôpitaux, 1901.
CAMUS et PAGNIEZ. C. R. Soc. Biol., 1901.
CALMETTE A. et MASSOL L. C. R. Soc. Biol., 1919, 1911, 1912.
BOQUET A. et NEGRE L. Revue de la Tuberc., 1920, 1921.
ID. ID. C. R. Soc. Biol., 1920, 1921, 1922.
ID. ID. Annal Instit. Pasteur, 1923.
BESREDKA A. Annal. Instit. Pasteur, 1921.
WASSERMANN A. Deutsche mediz. Wochen., 1923.
BORREL et BOEZ. C. R. Soc. Biol., 1920
PETROFF A. S. Americ. Revue of Tuberc., 1917, 1918, 1920
WITEBSKI E., KLINGESTEIN R. u. KUHN H. Klin. Wochen, 1931.
ICHOK G. Revue de la tuberc., 1921 .
ARMAND-DELILLE P., HILLEMAND P. et LESTOCQUOY CH. C. R. Soc. Biol. 1922.
VERGE F. C. R. Soc. Biol., 1923.
WADSWORTH A., MALTANER F. a. MALTANER E. Journ. of Immunol., 1925.
LEMAIRE S. *Thèse de Paris*, 1925.
MERZ. Archiv. médec. et pharmac. milit., 1926.
OZIEBLOWSKY J. C. R. Soc. Biol., 1926.
BRETON A. *Etude de la réaction de Vernes. Comparaison avec la réaction de fixation*. Masson Ed., Paris, 1928.
GELLNER G. Centralbl. f. Bakter. Origin., 1926.
NINNI C. Annal. Instit. Pasteur, 1934.
GUALDI A. C. R. Soc. Biol., 1932.
AUGUSTE. C. R. Soc. Biol., 1933.
MORETTI P. Giorn. di Batter. ed Immunol. 1934.
MARABOTTINI MARABOTTI P. Osped. Costanzo Ciano, 1933.
GABBI G. Giorn. di Clin. medica, 1932.
BABUDIERI R. e JACOPINO L. Riv. di Patol. dell'Appar. respir., 1932.
KINDERMANN u. SCHRAMEK. Mediz. Klin., 1932.
HÖRING F. Deutsche mediz. Wochen., 1932.
DE GAETANI G. F. Diagnost. e Tecn. di Labor., 1931.
MINO P. Minerva medica, 1932.
HÄMEL J. u. HORSTER H. Klin. Wochen., 1933.
COGGI C. e GROPPALI M. L'Ospedale Maggiore, 1932.
MUSSI G. Riv. di Patol. e Clin. della Tuberc., 1934.
RAPALLINI M. Pathologica, 1933.
NINNI C. e MOLINARI. Pathologica N. 442, 1926
GUALDI A. Annali d'Igiene, vol. 44, 1934.

III.

Ospedali Riuniti di Roma - Ospedale di S. Spirito
Sala Lancisi - Primario Prof. G. Pilotti

Sul valore del riflesso di prensione (Janicewsky) per la localizzazione delle lesioni dei lobi frontali.

Contributo clinico e anatomopatologico

per il dott. Egidio Zito, assistente.

In questi ultimi anni è stato molto studiato il riflesso di prensione della mano, che è considerato come un segno importante di lesione del lobo frontale controlaterale.

Le osservazioni di questo fenomeno sono abbastanza antiche: ne scrisse il Liepmann nel 1900 a proposito di un malato che presentava la chiusura persistente della mano sinistra su un oggetto afferrato, e che all'autopsia mostrò un vasto rammollimento nel lobo frontale e parietale destro. Questo autore parlò di perseverazione tonica di un movimento iniziato volontariamente. Steinert pubblicò un altro caso nel 1903 che presentava il fenomeno nella mano destra e al quale diede la stessa interpretazione di quello di Liepmann. All'autopsia fu trovato un glioma del lobo frontale sinistro.

Malgrado queste osservazioni il fenomeno non richiamò l'attenzione dei clinici, e nel 1906 non ne fece parola il Murri nella sua magistrale lezione « sulla diagnosi dei tumori intracranici giunti allo stadio terminale », benchè lo descrivesse minutamente. Nello stesso anno il Janicewsky pubblicò un lavoro fondamentale sull'argomento e per il primo usò il termine di « riflesso di prensione » e lo considerò come segno importante di lesione di un lobo frontale.

Vi furono in seguito lavori da parte di V. Vleuten, Noethe, e di altri, e nel 1914 quello di Wilson e Walsche sull'« innervazione tonica » la quale sembra avere una stretta relazione con il riflesso di prensione; e poi quelli di Parrisius, Schuster, Schuster e Pineas, Janicewsky e quindi nel 1927 lo studio importante di Adie e Critchley, che ha sollevato l'interesse dei neurologi sull'argomento, il quale in seguito, è stato studiato sotto diversi punti di vista, clinico, anatomopatologico, sperimentale e farmacologico.

Credo di fare cosa utile il riportare un caso che ho osservato in vita ed al tavolo anatomico per la sua tipicità; per la grande importanza pratica del fenomeno, e per il fatto che in Italia il contributo al suo studio è piuttosto scarso; vi è un lavoro del Berlucchi nel 1926 e un altro del Gallotta nel 1933 (1).

(1) Nella seduta della Società oftalmo-neurochirurgica di Roma, tenuta nell'aprile 1934, il prof. Ayala riferì su di un malato in cui aveva osservato il fenomeno di Janicewsky. Il prof. Pilotti, intervenuto nella discussione, espose sommariamente i dati, riguardanti il caso che oggi viene da me illustrato e presentò le fotografie dell'encefalo dimostranti le alterazioni riscontrate nel lobo frontale all'autopsia.

A P., vecchio di 82 anni. Bevitore. Non sifilitico. Da 6 mesi ha emiparesi sinistra. È febbricitante per piaghe da decubito sacrali infette.

Ha il sensorio un po' ottuso, e la percezione lenta, ma è discretamente orientato nel tempo e nello spazio. È in grado di dare le proprie generalità, presta discreta attenzione e non presenta gravi disturbi della memoria.

Nulla di importante a carico degli organi toracici ed addominali. Segni di arteriosclerosi periferica.

Esame del sistema nervoso. Nulla a carico della fronte, e della mobilità dei globi oculari.

Pupille uguali a contorni regolari e reagenti alla luce e all'accomodazione. Visus ben conservato. Assenza di emianopsia.

La rima palpebrale sinistra è un po' più ampia della destra.

L'angolo labiale sinistro è più basso del destro, e la metà sinistra del viso si muove meno bene della destra nei movimenti volontari, parlare, fischiare, mostrare i denti, ecc. mentre non si nota alcuna differenza fra le due metà se il malato sorride.

Tiene spesso la bocca semiaperta. La masticazione si compie con la contrazione normale ed uguale dei 2 masseteri. La lingua protrusa è leggermento deviata verso sinistra ed è leggermente tremula con oscillazioni piuttosto grossolane. Il palato molle si solleva bene nei 2 lati e l'ugola non è deviata.

La testa è di solito leggermente rotata a destra. Gli sterno-cleido-mastoidei sono in contrazione permanente, specie il sinistro, i movimenti passivi del collo verso destra e verso sinistra sono limitati, provocano dolore e determinano un notevole aumento nella contrazione di quei muscoli.

Gli arti superiori hanno l'atteggiamento seguente: gli avambracci sono flessi sulle braccia, il gomito destro poggia sul piano del letto e la mano dello stesso lato sorregge la sinistra con le dita chiuse attorno al polso; il pollice della mano destra è a sua volta afferrato e stretto dalla mano sinistra.

Il malato è in grado di compiere tutti i movimenti con *l'arto superiore e con la mano destra*: è possibile, sebbene un po' lento, il movimento di opposizione del pollice alle altre dita.

Non vi è aprassia.

Se si pone il dito dell'osservatore nel palmo della mano d. o si preme su questa, non vi è alcuna tendenza alla chiusura della stessa. Non vi è nessun aumento di resistenza ai movimenti passivi e la forza dei diversi segmenti è bene conservata.

L'arto superiore sinistro, oltre all'atteggiamento già descritto, ne mostra degli altri: in genere il malato tiene sempre stretto nella mano qualche oggetto; le coperte, il polso, la mano o il pollice destro, una coscia o un ginocchio (fig. 1). Rare volte il malato tiene la mano a contatto con il lenzuolo senza afferrarlo e solo per breve tempo.

Durante questi movimenti di prensione, che appaiono involontari, entra in contrazione la muscolatura di tutto l'arto.

Sono rari i periodi nei quali giace rilasciato. I movimenti passivi provocano, anche se fatti con delicatezza, una contrazione o addirittura l'irrigidimento di tutti i muscoli dell'avambraccio e del braccio di sinistra. Se si invita il malato a rilasciare i muscoli così contratti, non vi riesce, fino a che la sua attenzione non si distrae.

Strofinando la palma della mano o la base palmare delle prime falangi, si provoca un movimento di lenta estensione delle dita sui metacarpi e di flessione delle 2 ultime falangi; la mano però non si chiude.

Cessato lo stimolo, la mano resta in questa posizione di atteggiamento di prensione per alcuni secondi e poi lentamente si riapre.

Portando a contatto continuo della palma della mano, anche leggero un oggetto, es. il dito, un lapis, avviene una chiusura alle volte lenta, alle volte rapida delle dita su di esso, e viene stretto in modo tenace, persistente, energico, ed ogni tentativo di liberarlo fa aumentare sempre più la presa, tanto che il malato può essere sollevato dal cuscino (fig. 2).

Se si mostra all'infermo un lapis, e gli si mette in vicinanza della mano sinistra, egli cerca subito di afferrarlo; se l'oggetto si sposta di qua e di là, la mano con le dita estese nelle 2 ultime falangi e flesse sui metacarpi e con il pollice esteso ed addotto, lo

insegue con movimenti rapidi e vivaci, spostando anche tutto il braccio, e persiste in questo inseguimento malgrado che si ordini energicamente di desistere.

Domandatogli perchè cerca di afferrare l'oggetto, risponde testualmente « e chè, sono io? ». Se gli si chiudono gli occhi e si tocca a brevissimi intervalli la mano con

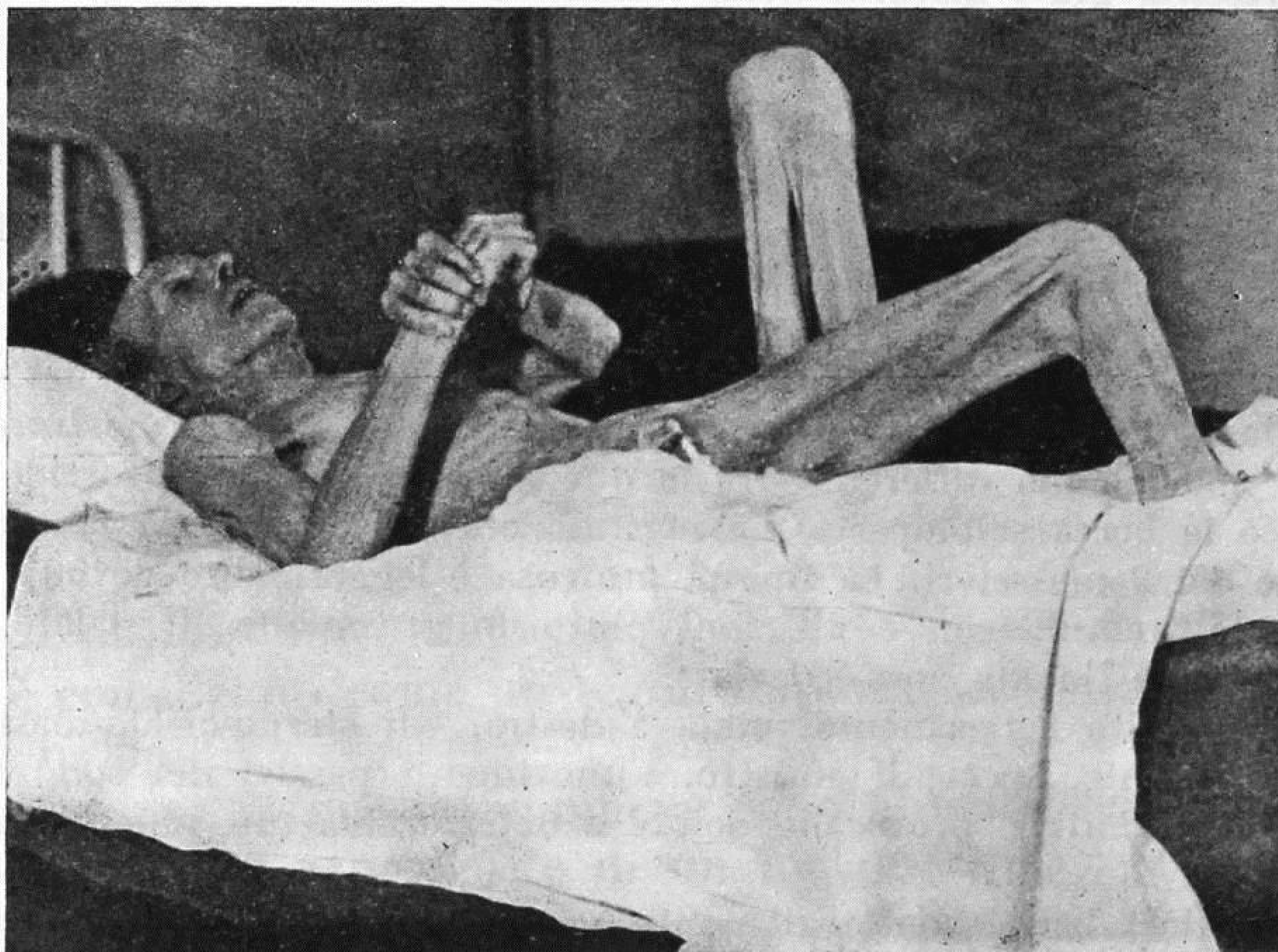


FIG. 1.

il lapis, questa cerca di afferrarlo con gli identici movimenti di prima. Il paziente è annoiato dal continuo estringersi della mano sugli oggetti con i quali viene a contatto.

A carico dell'arto superiore sinistro non vi sono segni di aprassia: se infatti, si dà

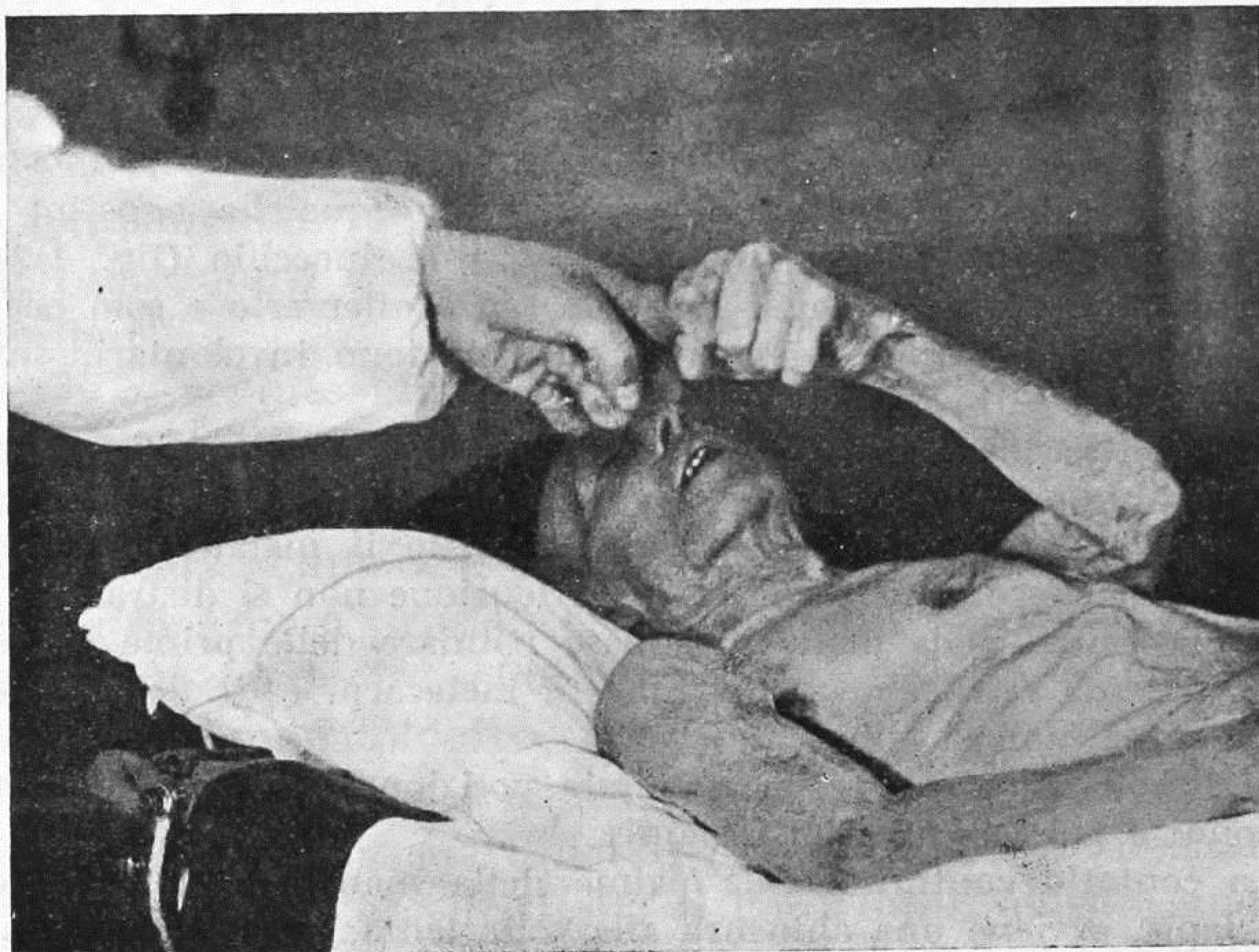


FIG. 2.

all'infermo un sigaro, lo porta alla bocca, ma non riesce a lasciarvelo, perchè continua a stringerlo fra le dita e spesso così fortemente da spezzarlo. È inoltre capace di eseguire l'ordine di toccarsi il naso, ma finisce sempre con afferrarne e stringere la punta.

Durante questi movimenti di prensione tutti i muscoli dell'arto superiore sinistro entrano in contrazione persistente, come avveniva in seguito ai movimenti passivi.

Cinque ore prima della morte quando il paziente era già in coma, la mano sinistra si chiudeva ancora sul dito poggiato leggermente sulla sua palma.

I riflessi tendinei e periostei sono vivaci in ambedue gli arti superiori, con prevalenza a sinistra. La dinamometria dà 11 alla mano destra ed 8 alla sinistra.

L'arto inferiore sinistro è in contrattura di flessione ed è leggermente addotto: la coscia è flessa ad angolo retto sul bacino e la gamba ad angolo retto sulla coscia. Il piede poggia sul piano del letto e l'alluce è in leggera estensione dorsale.

L'arto inferiore destro è fortemente addotto tanto che la coscia tocca ed incrocia la gamba di sinistra retratta.

La gamba destra è flessa sulla coscia ad angolo retto ed il piede poggia sul piano del letto.

Il tentativo di spostare gli arti inferiori, da tale posizione rigida, incontra grande difficoltà, specie per l'arto sinistro, e provoca vivo dolore.

Per la forte contrattura in flessione degli arti inferiori non è possibile provocare i riflessi tendinei. Vi è presenza bilaterale del fenomeno di Babinski.

Non vi sono disturbi della sensibilità.

Gli sfinteri sono in ordine.

La Wassermann è negativa nel sangue e nel liquor. L'esame del liquor dà valori normali.

Il paziente venne a morte con il quadro della sepsi e fu fatta diagnosi di: Arteriosclerosi centrale e periferica; rammollimento del lobo frontale destro; decubiti sacrali; sepsi.

All'autopsia, limitata al cranio, si è osservato quanto segue: la dura madre è aderente alla pia aracnoide in corrispondenza dello estremo anteriore del margine superiore interno del lobo frontale destro. Questo appare più piccolo del sinistro. Tagliate le aderenze, la pia aracnoide è afflosciata ed ispessita sulla convessità, in corrispondenza della prima circonvoluzione frontale e per tutta l'altezza della superfice interemisferica del lobo frontale destro. La scissura interemisferica in corrispondenza dei lobi frontali è

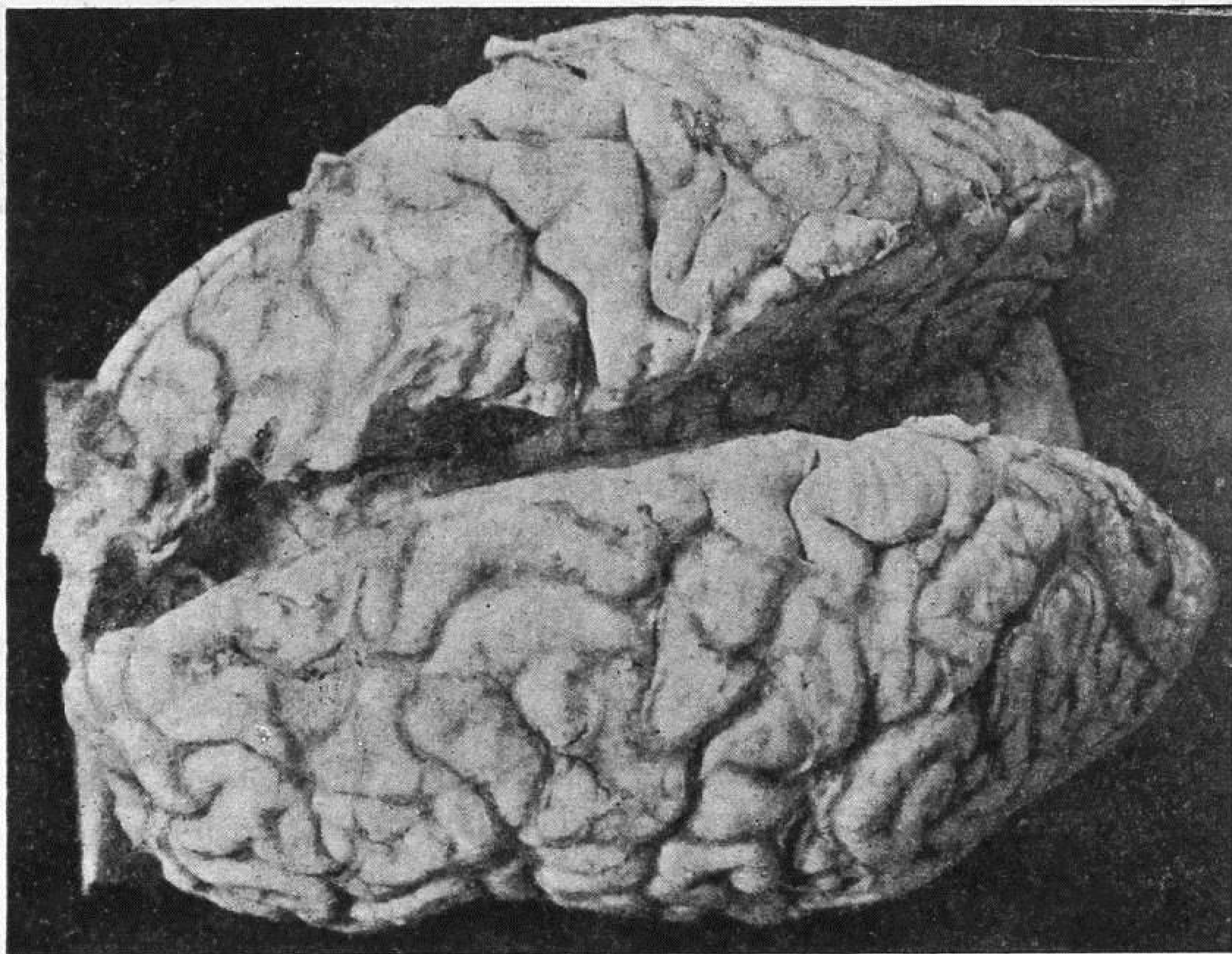


Fig 3.

allargata e nella sua profondità si scorgono il corpo calloso rammollito e smagliato nella sua metà destra, ed i rami tortuosi e rigidi dell'a. cerebrale anteriore (fig. 3).

Asportata la pia aracnoide, si nota che la 1ª frontale, per buona parte della sua superficie, sulla convessità, ed interamente, su quella interemisferica, è scomparsa nei

3/4 posteriori, fino al limite con la corteccia del lobulo paracentrale. Per la stessa estensione è distrutto il giro del cingolo.

Il resto della superficie cerebrale appare normale. Fortemente arteriosclerotici sono i vasi del circolo di Willis.

Messo il cervello in formalina, dopo 15 giorni si conducono dei tagli di Pitres di 2 cm. di spessore a partire dal polo frontale e si nota che la corteccia della 1ª frontale di destra è scomparsa nei suoi 2/3 posteriori insieme con quella del giro del cingolo: al loro posto vi è un focolaio di rammollimento che si approfonda per circa mezzo centimetro nella sostanza bianca del lobo frontale e che si estende posteriormente anche al di sotto della parte alta della circonvoluzione motrice a guisa di lamina sottile fino all'estremità anteriore del giro parietale superiore. Il ventricolo laterale destro è più ampio del sinistro. Il corpo calloso è rammollito ed assottigliato nei 2/3 anteriori della sua metà destra (fig. 4).



FIG. 4.

Il ramo superiore dell'arteria cerebrale anteriore e le sue diramazioni sono trombizzati.

La zona motrice, la via piramidale nel centro semiovale, ad eccezione del breve tratto ricordato al di sotto dell'estremità superiore della corteccia motrice, appare normale, così la capsula interna e i nuclei della base.

All'autopsia fu trovata dunque una zona di rammollimento della prima circonvoluzione frontale, del giro del cingolo e del corpo calloso di destra, esiti di una trombosi del ramo superiore dell'arteria cerebrale anteriore.

*
* *

La caratteristica clinica più importante di questo caso, come degli altri riportati nella letteratura, è la chiusura della mano su un oggetto afferrato, chiusura che diviene più tenace se si cerca di portar via l'oggetto stesso. Però i movimenti di prensione sono assai complicati, e li descriveremo tenendo conto delle modalità e varietà osservate dai varii autori.

Se si stimola leggermente la punta o la superficie palmare delle dita, queste fanno dei lenti movimenti di prensione, più evidenti nell'indice e nel

pollice, i quali possono alle volte fare dei bruschi movimenti di apposizione simili alla subitanea chiusura delle chele di un granchio; (riflesso delle chele di granchio di Adie e Critchley). Alle volte, dopo lo stimolo, tutte le dita della mano si pongono nella attitudine di prensione, le prime falangi si estendono dorsalmente, le seconde e le terze si flettono, mentre la mano si estende sul polso ed anche l'avambraccio ed il braccio si dispongono nella migliore posizione per permettere alla mano di afferrare l'oggetto che l'ha toccata.

Se gli stimoli si ripetono a brevi intervalli, la mano insegue l'oggetto stimolante con rapidi movimenti, anche se si chiudono gli occhi del paziente, il quale pare allora un cieco che brancoli verso un oggetto. Questo movimento è stato chiamato « riflesso della calamita » da Adie e Critchley e costituisce il *groping* degli inglesi ed il *nachgreifen* dei tedeschi. In italiano si potrebbe usare il termine di tentativo di prensione.

Questo riflesso alle volte si osserva pure senza stimolare la mano del paziente; all'ammalato basta vedere l'oggetto per tentare di impossessarsene, e sono stati riportati casi di infermi i quali, quando il medico entrava nella loro stanza o si avvicinava al letto, estendevano l'arto affetto a guisa di tentacolo cercando di afferrarlo (Critchley).

Un leggero stimolo alla base delle dita, o meglio, sulla regione palmare, provoca un movimento più attivo e spesso la chiusura completa della mano, e, se l'oggetto non è stato afferrato, di solito la mano si riapre lentamente oppure compie diversi movimenti incompleti di prensione.

Il fenomeno più caratteristico si osserva ponendo un oggetto, es. l'indice dell'osservatore, nella palma della mano, questa si chiude su di esso, alle volte prontamente, alle volte leggermente, e, se si mantiene il dito immobile, la chiusura persiste e può osservarsi che la sua forza aumenta e diminuisce a periodi. Se si ordina al malato di aprire la mano, per lo più non è in grado di farlo, anzi, persistendo nel tentativo, la presa diviene più forte.

Se si cerca di liberare il dito che l'ammalato tiene, stretto nella mano, questa subito stringe più forte e la stretta può divenir così tenace da poter sollevare il malato dal cuscino e trascinarlo per il letto (Adie e Critchley).

Se l'osservatore è riuscito a liberare il dito o l'oggetto afferrato, la mano può aprirsi e cercare di riafferrare l'oggetto fuggente (Janicewsky) o può compiere lenti e ripetuti movimenti di chiusura e di apertura delle dita.

In rari casi, la mano affetta cerca di impossessarsi di un oggetto che è tenuto dall'altra mano (Schuster). Più spesso si osserva che il paziente stringe sempre nella mano qualche cosa, le coperte del letto, l'altra mano, una gamba ecc. come se egli soddisfacesse ad un bisogno di avere la mano piena (Schuster). Questo fenomeno era assai evidente nel nostro malato, che però, ne appariva contrariato.

Schuster ha inoltre osservato in alcuni casi che, quando il malato poggiava la mano che stringeva un oggetto su di un tavolo, dopo un certo tempo, la presa si rilasciava, e se allora cercava di ritirare la mano, questa subito riafferrava l'oggetto; ciò era ripetuto varie volte fino a che il paziente annoiato rinunziava al tentativo di liberarsene volontariamente.

Tutti questi fenomeni possono osservarsi nello stesso paziente, ma per lo

più sono incompleti e sono stati riportati dei casi nei quali l'apertura volontaria della mano era anche possibile (Adie, Walsche). Possono in oltre variare, con il tempo nello stesso soggetto, sia intensificandosi, sia diminuendo, fino alla loro scomparsa a secondo, come vedremo, dell'andamento del processo patologico che li determina.

Nella gran maggioranza dei casi il riflesso di prensione è unilaterale, non è necessariamente accompagnato da fenomeni di aprassia e richiede la integrità o solo una leggera compromissione del potere motorio della mano.

I movimenti descritti, come si è visto, sono complessi e vi è contrasto fra gli autori se considerarli come riflessi veri, o come fenomeni che abbiano una componente volontaria.

Per Adie, Critchley, Schuster ed altri che hanno avuto la possibilità di studiarne numerosi casi, i movimenti di prensione sono di origine riflessa: non si tratterebbe di riflessi comuni, ma di natura speciale, per i quali sono in gioco complicati meccanismi corticali.

Questi autori si basano sull'evidente carattere involontario dei movimenti, sulla chiusura della mano anche dietro stimoli superficiali e dolorosi, es. un elettrodo attivo, sul senso di fastidio che l'infermo avverte per questo continuo stringersi della mano sotto varî stimoli, e parlano di riflesso di prensione e di prensione e di tentativo di prensione forzata (*Forced Grasping e Groping-Zwangreifen*).

Walshe e Robertson credono invece che il fenomeno in parola sia un esempio della così detta « innervazione tonica » che Wilson e Walshe descrissero nel 1914 nelle lesioni dei lobi frontali, designando con tale denominazione una condizione nella quale la contrazione di un gruppo di muscoli persiste in modo insolito, dopo che è stata iniziata volontariamente, e che è aumentata dagli sforzi volontarî per inibirla.

Walshe e Robertson in uno studio recente, sostengono che nei movimenti di prensione vi sieno due componenti uno volontario e l'altro involontario, riflesso. Il componente volontario sarebbe rappresentato dai movimenti delle dita, dall'atteggiamento della mano e del braccio, l'involontario dalla chiusura persistente della mano sull'oggetto determinata da stimoli propriocettivi, pressione, stiramenti muscolari e tendinei. I movimenti di prensione preliminari sono compiuti da pazienti che avendo lesi i lobi frontali dimostrano un disordine nel controllo volitivo. Questi autori, infine non ammettono che stimoli superficiali sulla palma provochino la chiusura riflessa della mano, e che, se ciò avviene occorre anche lo stimolo visivo e negano che ad occhi chiusi si abbia il fenomeno del groping. Essi insistono che nei movimenti di prensione vi è una fine adattabilità, una perseverazione nel raggiungere lo scopo, che deve far escludere che si tratti di riflessi nel senso di reazioni fisse, innate, in risposta ad uno stimolo; il vero riflesso verrebbe dopo, quando iniziatosi il movimento volontariamente, vengono stimolati gli organi dalla sensibilità profonda ed interviene la contrazione tonica che per il suo comportamento uniforme, la sua dipendenza da uno stimolo fisso, deve considerarsi come un vero riflesso: non dovrebbe quindi parlarsi di riflesso di prensione o di prensione forzata ma di movimenti di prensione

Da uno studio accurato dei casi riportati in letteratura si trova che vi sono dei casi nei quali l'inizio volontario è evidente e che in moltissimi la prensione è accompagnata da una contrazione energica tonica dei muscoli dell'arto superiore: ma vi sono casi nei quali la stimolazione superficiale della palma era sufficiente a far chiudere la mano, e nei quali non vi era alcun elemento volontario.

È probabile che i due fenomeni, innervazione tonica e chiusura della mano, siano della stessa natura e che la differenza fra essi sia per così dire di grado: in alcuni casi è sufficiente uno stimolo superficiale, in altri occorre una stimolazione più energica e prolungata, attuata dalla chiusura volontaria della mano.

Secondo Adie e Critchley è anche probabile che questi due modi di chiusura della mano siano espressione di differente grado di gravità del processo morboso, una lesione poco estesa darebbe chiusura persistente dopo un inizio volontario del movimento; una più grave la chiusura riflessa anche dietro stimoli superficiali.

Il nostro caso non dimostrò mai alcun elemento volontario nei movimenti preliminari di prensione, i quali in ripetuti esami apparvero del tutto incontrollabili da parte del paziente e persistettero con gli stessi caratteri, anche quando il paziente era in coma. Per questo e per le considerazioni esposte degli altri Autori, ci sembra che il fenomeno della prensione sia un vero riflesso e che si possa continuare ad usare i termini di riflesso di prensione e di prensione e di tentativo di prensione forzata.

La sede della lesione che provoca la comparsa dei movimenti di prensione è il lobo frontale opposto all'arto interessato. Il nostro caso ne è un esempio tipico e si identifica con gli altri, circa 60, riportati nella letteratura.

Gli autori che descrissero i primi casi furono in contrasto nello stabilire la sede delle lesioni che danno luogo al fenomeno, essendo queste spesso multiple ed estese, ma ora, è certo che essa è nella 1ª circonvoluzione frontale e più esattamente nella sua parte posteriore e mediale, corrispondente alla zona premotrice compresa nell'area 6ª di Broadmann.

Vi sono stati dei casi, nei quali, solo questa regione era interessata, es. un caso di Adie, in cui un meningioma comprimeva la porzione posteriore della 1ª frontale sinistra.

I processi patologici sono rappresentati in ordine di frequenza da rammollimenti di origine vascolare, da tumori, atrofie corticali, tubercolomi, e in un caso descritto da Janicewsky dalla pachimeningite emorragica.

La zona motrice ed il fascio piramidale sono risparmiate o lo sono le fibre che vanno all'arto superiore, infatti è frequente una compromissione più grave di quelle che vanno all'arto inferiore, specie nei processi che dipendono da alterazioni dell'a. cerebrale anteriore che irrora il lobulo paracentrale, come nel nostro caso.

La conservazione della zona motrice e del fascio piramidale, è una condizione indispensabile per il determinismo del fenomeno. Se sono lese queste formazioni, i movimenti di prensione, prima presenti, spariscono; e sono noti casi nei quali si osservò la scomparsa del fenomeno con l'installarsi del-

l'emiplegia, dovuta a nuovi focolai emorragici nell'ambito della via piramidale o a progressione di processi neoplastici.

D'altro lato vi sono in letteratura 4 casi, di Berlene, di Adie e Critchley, di Ayala e di Kennard Viets e Fullerton, nei quali l'asportazione di tumori delle meningi, comprimenti un lobo frontale ha fatto sparire il riflesso di prensione.

Lo Schuster, in uno studio dettagliato, dà grande importanza alle lesioni del corpo calloso, e basandosi sulla frequenza di queste, sulle numerose connessioni interemisferiche che passano per esso e che sono distrutte, crede che per il determinarsi del fenomeno concorrano ambedue i lobi frontali. Egli inoltre addita un fascio, la parte anteriore del discusso fascio occipito-frontale, come il principale vettore delle fibre interfrontali, la cui lesione isolata determinerebbe pure il fenomeno. Ha disegnato uno schema illustrante queste connessioni, e l'origine anatomica dei movimenti di prensione.

Le sue vedute non sono seguite da altri : non è dimostrato infatti che i movimenti di una mano siano influenzati da ambedue i lobi frontali, come quelli degli occhi e del viso, nè, nei casi tipici, come il nostro, si è mai osservato un disordine nei movimenti della mano sana, e ciò che è più importante, vi sono casi nei quali il corpo calloso non era leso (Adie, Critchley, Janicewsky, Berlene ecc.). Questi casi hanno un grande valore, perchè equivalgono ad esperimenti più precisi, per il fatto già ricordato, che lesioni vaste e multiple dei lobi frontali coesistono con il fenomeno, purchè le fibre della via piramidale per l'arto superiore non siano distrutte.

Da Schuster e da altri sono stati riportati casi che presentavano un riflesso di pressione bilaterale e nei quali all'autopsia furono riscontrate alterazioni dei 2 lobi frontali, prodotte da atrofie corticali, tumori della falce, della dura, ecc.

La presenza bilaterale del riflesso è stata osservata anche in condizioni patologiche a sede extrafrontale, ma il fenomeno fu tardivo e coesisteva idrocefalo.

Bucy ne ha descritto 2 casi; in uno fu trovato un tumore occupante il lobo occipitale, parte del temporale e del parietale, liberi i lobi frontali, e presenza di idrocefalo di altro grado; nell'altro, un ependimoma del 4° ventricolo con enorme idrocefalo.

In ambedue i casi il riflesso di prensione bilaterale comparve tardivamente.

Sono stati anche riportati due casi da Critchley ed uno da Schuster nei quali il riflesso era dallo stesso lato della lesione. In tutti e tre, vi era emiplegia controlaterale, e la spiegazione di questo comportamento del riflesso è data dalla compressione operata dal tumore situato in un lobo frontale su quello opposto. È tipico il caso di Murri nel quale un tumore del lobo frontale destro con rammollimento della zona motrice si innicchiava nel lobo sinistro e clinicamente presentava emiplegia sinistra e paralisi dell'arto inferiore destro, mentre era superstite solo la motilità volontaria dell'arto superiore di questo lato la cui mano presentava nettissimo il riflesso della prensione.

Queste osservazioni nulla tolgono all'importanza del riflesso per la localizzazione di lesioni frontali perchè in casi di aumentata pressione intracranica e di compressione da tumori, il danno delle strutture cerebrali ed i conseguenti disturbi funzionali si manifestano in parti lontane dalla sede dei focolai morbosi, fatto con il quale oramai i clinici sono familiari.

Che cosa rappresenta il riflesso di prensione? Adie e Critchley credono che rappresenti una reversione ai modi infantili di prensione, e ciò è accettato dalla maggioranza degli autori.

Infatti, nei primi mesi di vita il bambino stringe in modo persistente un oggetto che viene posto nella sua mano. Nel 2° e 3° mese questa si chiude su qualunque oggetto con cui viene a contatto, e dopo il 4° mese incomincia il *groping*, cioè cerca di impossessarsi delle cose che vede, ma afferratele non riesce a rilasciarle finchè non si distrae. Via via i movimenti della mano si perfezionano, anche la difficoltà di rilasciare l'oggetto afferrato scomparso ed i movimenti di prensione e di apertura della mano divengono volontari.

Il bambino, quindi, nei primi mesi dimostra una prensione riflessa; dopo tentativi di prensione, aiutati anche dalla vista; più tardi afferra gli oggetti volontariamente, ma non riesce a lasciarli ed, infine, diviene capace di aprire e chiudere la mano volontariamente.

Evidentemente man mano che il bambino si sviluppa, per l'acquisizione di nuovi riflessi condizionati, vengono ad essere inibiti e controllati i movimenti primitivi automatici. Il processo morboso nell'adulto altererebbe strutture che sono sede di questi fini meccanismi acquisiti, e verrebbe così a perdersi il controllo su centri ai quali stimoli di diversa natura, tattili, propriocettivi, visivi, arriverebbero direttamente, provocando reazioni di carattere primitivo, analoghe a quelle del bambino; si tratterebbe in fine di fenomeni di liberazione (*release fenomena - Enthemmung*).

Spesso, insieme con la prensione forzata, si osservano altri fenomeni, come l'atteggiamento delle labbra alla suzione (rilevato dal Murri nel suo celebre caso), il serramento delle mascelle su un oggetto posto fra i denti (riflesso del Bull-dog di Janicewsky), i quali sono considerati della stessa natura dei movimenti di prensione, cioè, fenomeni di liberazione.

Il centro o i centri che vengono distrutti risiedono nella porzione posteriore della 1ª frontale, il centro ed i centri che vengono liberati devono essere anche corticali ed in relazione con la zona motrice, perchè come si è ricordato, la lesione del fascio piramidale in qualunque punto del suo decorso abolisce il riflesso di prensione. Questo fatto è di importanza fondamentale, perchè non si può pensare ad influenze sulla via piramidale, se non attraverso le sue cellule di origine (cellule di Betz).

Però si obbietta che nel neonato, nel quale il riflesso di prensione è evidente, il fascio piramidale e la corteccia frontale non sono sviluppati. Secondo Foerster il bambino è un essere talamo-pallidale ed i movimenti di prensione debbono avere altra sede ed essere provocati per altre vie: sarebbero espressione di attività extrapiramidali. Lo stesso si dice per gli anencefali. Se questo è vero la teoria della liberazione non collimerebbe con i fatti, giacchè nei movimenti di prensione patologici dell'adulto non si può

ammettere, come si è visto, la liberazione di attività extrapiramidali. Ma qualunque ne sia l'interpretazione bisogna tener presente che la clinica e l'anatomia patologica dimostrano che per la presenza del riflesso di prensione occorre una lesione del lobo frontale e la conservazione della via piramidale: questo evento si è ripetuto tante volte e sempre identico da non richiederne la ricerca dell'origine all'infuori della corteccia.

Le ricerche sperimentali non hanno chiarito meglio il fenomeno, anzi i dati raccolti sono in certo modo in contrasto con quelli della patologia umana. La Kennard, ed il Fulton, ad esempio, sperimentando su scimpanzè hanno constatato che l'asportazione della 1ª frontale nell'area VIª di Broadmann, dà luogo al riflesso di prensione ed a paralisi spastica dell'arto superiore controlaterale, però a poco a poco il fenomeno si attenua e, perchè divenga permanente, occorre l'asportazione anche dell'area IVª, cioè dalla zona motrice, contrariamente a quello che si è osservato nell'uomo.

Nemmeno gli esperimenti farmacologici di Richter e Paterson hanno aggiunto alcun dato alla spiegazione del fenomeno: essi hanno visto che nelle scimmie la iniezione di bulbocapnina e di altre sostanze, la inalazione di Co2 a forte concentrazione producono uno stato stuporoso e la comparsa bilaterale del riflesso di prensione: essi ne deducono che questi due fenomeni sono espressione di alterazione dalla corteccia dei lobi frontali.

Astraendo da questi problemi, resta il fatto che il riflesso di prensione è un segno importante di lesioni del lobo frontale, che è passato, come dice Schuster, per la prova del fuoco: infatti già parecchie volte dietro la sua presenza si è felicemente operato su tumori dei lobi frontali. Il suo valore aumenta se si pensa ai segni scarsi, insicuri delle neoplasie in queste regioni. Come tutti i segni delle affezioni endocraniche, anche il riflesso di prensione ha valore se è precoce ed unilaterale, e se viene accortamente valutato.

Il nostro caso, nel quale la presenza del fenomeno ci ha permesso di formulare in vita la diagnosi di rammollimento del lobo frontale destro, constatato poi all'esame anatomico, conferma la sua notevole importanza per la localizzazione delle lesioni dei lobi frontali.

Ringrazio vivamente il Prof. G. Pilotti per il permesso datomi di pubblicare il caso, e per essermi stato largo di consigli e di aiuto nella compilazione del presente lavoro.

Roma, 13 luglio 1934-XII.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver ricordato la storia del segno della prensione forzata, descritto da Janicewsky, illustra un caso nel quale si verificava tale fenomeno, per cui fu posta in vita la diagnosi di rammollimento della regione prefrontale, confermata al tavolo anatomico.

Discutendo poi la sua interpretazione e patogenesi ritiene che debba considerarsi un vero riflesso, e che sia di origine corticale prepiramidale.

LETTERATURA.

ADIE e CRITCHLEY. Brain, 1927, 50, 142.
AYALA. Comunicazione all'Accademia Oftal.-Neuro-Chirur. di Roma, aprile 1934.
BERLENE. Revue Neurol., 1928, II, 85.
BERLUCCHI. Cervello, 1926.
BIEBER e FULTON. Am. Journ. of Physiol., 1933, 78, 105.
FREEMAN e CROSBY. Journ. Am. Med. Ass., 1929, 93, 7.
FOERSTER. Zeitsch. f. d. es. Neur. u. Phych., 1921, 73, 1.
ID. Mon. f. Psych. u. Neur., 1923, 54, 215.
FULTON JACOBSON e KENNARD. Brain, 1932, 55, 524, 52.
FULTON e KENNARD. Brain, 1933, 56, 213.
GOLDSTEIN. Neur. Centr., 1909, 28, 897.
GULLOTTA. Riv. di Pat. Neur. e Ment., 1933, 41, 225, 278.
JANICEWSKY. Rev. Neur., 1909, 17, 823.
ID. Ibid., 1914, 27, 678.
KENNARD, VIETS e FULLERTON. Brain, 1934, 57, 69
KLEIST. Mon. f. Psych. u. Neur., 1923, 52, 253.
LHERMITTE, SHIFF e COURTOIS. Revue Neur., 1928, 35, 175
LIEPMANN. Mon. f. Psych. u. Neur., 1900, 8.
MURRI. *Lezioni cliniche*. Società Editrice Libraria, p. 247.
PARRISIUS. Deutsch. Zeitsh. f. Neur., 1921, 67, 29.
RICHTER. Amer. Journ. Amer. Med. Ass., 1932, 101, 87
NOETHE. Arch. f. Psych. u. Neur., 1913, 52. 1043
ID. Brain, 1932, 55, 391.
RUSSELL, BRAIN e CURRAN. Brain, 1932, 55, 347.
SCHUSTER. Zeitsch. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1918, 39, 71.
SHUSTER e PINEAS. Deutsch. Zeitsh. f. Neur., 1926, 91, 16.
SHUSTER e CASPAR. Zeitsh. f. d. ges. Neur. u. Phych. 1930, 129, 739
SITTIG. Mediz. Klin., 1932, 28, 34.
STEINERT. Deutsh. Zeitsh. f. Neur., 1903, 24, I.
STIEFLER. Ibid., 1926, 89, 161.
TOKAY. Psy. Neur. Woch., 1933, 35, 14
VAN VLEUTEN. Allg. Zeitsh. f. Psych., 1907, 64, 203.
WALHE e ROBERTSON. Brain, 1933, 56, 40.
WILSON e WALSHE. Brain, 1914, 37, 199.

IV.

Ospedale Psichiatrico Provinciale di Ferrara
e Reparto di Neuropatologia dell'Arcispedale di Sant'Anna
diretti dal Prof. Gaetano Boschi.

L'acromegalia di origine mesocefalica

per il dott. Giuseppe Campailla, aiuto di Neuropatologia.

Lo spodestamento della ipofisi nella funzionalità diretta più importante, solidamente ribadito da Camus e Roussy nel 1922 e continuato poi da una lunga fila di Autori, ha risparmiato alla funzionalità diretta della ghiandola la sola funzione regolatrice dell'osteogenesi, che dalla vecchia concezione di Pierre Marie in poi ha costituito un postulato indiscutibile, rafforzato dalla quotidiana constatazione di un rapporto fra iper- o ipo-pituitarismo ed alterazioni del soma, traducentesi nell'acromegalia, nel gigantismo e rispettivamente nell'infantilismo e nel nanismo.

Oggi è comune la nozione della parte fondamentale che i centri mesocefalici hanno nella regolazione della vita vegetativa: il ricambio idrico, zuccherino, grassoso, il metabolismo delle sostanze minerali, l'equilibrio acido-base, la termo-regolazione, il sonno, la crasi sanguigna, la vaso-motilità sarebbero sotto la dipendenza di questi centri — che avrebbero poi il controllo sui centri vegetativi del pavimento del IV ventricolo. Il mesocefalo va inteso come una formazione prettamente fisiologica, di cui è impossibile, per il momento una netta delimitazione anatomica e la cui portata si allarga sempre più.

Tuttavia alcuni Autori sostengono ancora una teoria esclusivamente ghiandolare (Beden, Frey, Towne, Starling e Verney, Brull), mentre altri parteggiano per una teoria puramente nervosa. Vengono poi i dualisti che a loro volta si dividono in due gruppi: l'uno pensa che i nuclei tuberiani siano eccitati dall'ipofisi, l'altro pensa che la secrezione della ghiandola sia sottoposta ai nuclei tuberiani. Ci pare più conveniente dire con Roussy e Mosinger che il tuber cinereum e l'ipofisi godono ciascuno di una certa autonomia; l'ipofisi come ogni altra ghiandola endocrina (tiroide) è sotto l'influenza di un centro eccito-secretore che è il tuber cinereo, così come esso lo è della surrenale. D'altra parte la ghiandola agisce sul tuber cinereo per emocrinia generale e per neurocrinia. È quindi facile vedere in una categoria del sistema

mesocefalo-ipofisario i riverberi di una patologia dell'altra categoria; resta poi difficile il dire dove la lesione sia primitiva e dove sia secondaria.

Mentre questi problemi di fisiopatologia mesocefalo-ipofisaria sono stati applicati alla clinica per quanto concerne le varie affezioni cosidette ipofisarie (sindrome adiposo-genitale, diabete insipido, ecc.), sull'origine puramente endocrina dell'acromegalia non si è neanche discusso, fino a qualche tempo fa, quando la nostra Scuola enunciando le vedute in un mio lavoro ha rimesso sul tappeto la questione e ha prospettato, basandosi su dati clinici e razionali, la possibilità di una acromegalia di origine mesocefalica.

Scriveva il Boschi nella prima Conferenza clinica di Neuropatologia tenutasi all'Istituto interuniversitario a Varese, nel luglio 1929: « Mi par d'uopo pensare che anche il meccanismo del ricambio osseo si svolga, non già sotto il monopolio di un organo solo, ma attraverso una catena di organi. Sta di fatto che, a proposito dell'acromegalia, si sono descritti dei casi ove l'esame anatomico non dimostrò alcuna alterazione della ghiandola ipofisi. E la regione infundibulo-tuberiana sarà proprio priva di importanza nella genesi di questa malattia, rispettivamente sulla funzione del ricambio osseo? ».

Già da taluno era stato invocato qualche altro fattore che potesse portare nella spiegazione di molti fatti oscuri quella luce che la teoria dell'iperpituitarismo da sola non poteva apportare. Alcuni Autori vedono nell'acromegalia una sindrome pluriglandolare (Strümpell, Mendel, Munzer e Claude) poichè non infrequentemente si trovano all'autopsia di acromegalici alterazioni di altre ghiandole a secrezione interna (tiroide, surrenali, ovaie).

Il Salmon, onde potere spiegare alcuni sintomi, frequenti nell'acromegalia, come ipertricosi, ipertensione arteriosa, astenia, ecc. invoca un fattore ipersurrenalico assieme a quello iperpituitarico nella genesi della malattia di Marie. Certo, alla luce delle moderne conoscenze sulla fisiologia della regione tuberiana, molti dei cosidetti segni di ipersurrenalismo potrebbero venire addebitati a patimento mesocefalico: così l'ipertensione arteriosa (Greppi), la glicosuria adrenalinica, ecc. S'intende che anche qui non va dimenticato il concetto di sinergia endocrino-tuberiana: il tuber cinereum è il centro eccito-secretore della surrenale (Houssay, Beattie, Brown et Long) e d'altra parte gli ormoni surrenalici hanno azione sui centri mesocefalici.

Il Lapiccirella a proposito di un caso di gigantismo acromegalico ritiene come momento etiologico primitivo una alterata o abolita funzione della ghiandola sessuale: le alterazioni ipofisarie sarebbero secondarie alla alterazione della ghiandola genitale.

Nella storia del malato di Lapiccirella si legge che due zii paterni presentavano note di gigantismo di cui uno con acromegalia; il paziente ebbe all'età di 7 anni una parotite. Cominciò a frequentare le scuole elementari a 8 anni e compì le quattro classi in otto anni, mostrando un chiaro deficit intellettuale. Sviluppo genitalico insufficiente. L'A. pensa che « su un terreno di dispituitarismo familiare la probabile lesione testicolare da parotite ha funzionato probabilmente da stimolo scatenante in quanto ha fatto scomparire dal circolo quegli ormoni a funzione inibente su quelli ipofisari ». Non può non impressionare il deficit mentale, iniziatosi dopo la parotite; è noto come quest'affezione si accompagni frequentemente, specie dall'infanzia, a menin-

giti e a meningo-encefaliti. Ci sono Autori come Philibert e Besançon che vedono in queste meningo-encefaliti parotitiche localizzazioni primitive del virus, che secondariamente comprometterebbero anche le ghiandole. Del resto una localizzazione encefalica sperimentale del virus parotitico è stata provocata da Gordon e Wollstein, come riferisce Campana. Francamente abbiamo l'impressione che il paziente del Lapiccirella avesse sofferto di una encefalite parotitica larvata e che all'età della pubertà, in un soggetto costituzionalmente predisposto (ipomesocefalie nel senso del Boschi), i centri tuberiani regolatori e armonizzatori della crescenza ossea e viscerale avessero rilevato una patologia latente. Certo, per quanto da me detto, l'ipotesi di compromissione encefalica è probabile; ma questa non esclude che anche una interessenza pluriglandolare si fosse determinata nel caso di Lapiccirella.

L'esistenza di un centro regolatore della morfogenesi è stata da noi ammessa in base a varie considerazioni (acromegalie senza alterazioni ipofisarie, associazione dell'acromegalia con altre sindromi propriamente tuberiane, tumori del III ventricolo con nanismo, ecc.); dettagli maggiori si trovano in un mio precedente lavoro già citato. Noi abbiamo concluso essere l'acromegalia la risultante di tre fattori variamente combinati o preponderanti l'uno sull'altro: una iperplasia endocrinica osteogenetica dell'ipofisi, un disturbo da deficit del centro mesocefalico inibitore (regolatore) della crescenza ossea e viscerale, una suscettibilità morbigena delle parti ossee e viscerali a risentire particolarmente la influenza di dette alterazioni endocriniche e simpatiche.

Abbiamo raccolto adesso altri dati, che uniti alle osservazioni cliniche nostre ci sembrano corroborare quanto ho esposto sopra.

Non mancano, s'intende, le obiezioni e i fatti apparentemente contrastanti; ma procurando da parte nostra di evitare quel pernicioso estremismo che porta a conclusioni spesso azzardate, e vagliando i dati al lume di una severa critica, crediamo di esserci tenuti nei limiti che le odierne cognizioni ci consentono di tenere. È opportuno aver presente una congettura biologica postasi dal Boschi. Su un organismo altamente complesso, quale è un vertebrato, ove l'anatomia comparata ci fa assistere alla coordinazione anatomofisiologica in centri nervosi superiori man mano che la conformazione dell'organismo si complica, come potrebbe pensarsi che l'armonia della crescenza e dello sviluppo tra le varie parti corporee si facesse per semplice automatico reciproco influenzamento biochimico fra le parti diverse senza l'intervento di un organo atto a sintetizzare la unitarietà funzionale dell'organismo, senza cioè un centro nervoso speciale regolatore appunto della crescenza e dello sviluppo? Onde ci si è chiesto: come mai l'encefalite, che provoca sindromi adiposo-genitali, poliurie, ecc. non ha mai provocato acromegalia? Abbiamo pensato che « il centro infundibulo-tuberiano della morfogenesi mostri una resistenza elettiva di fronte alle varie cause lesive; ciò che può essere attribuito o a ragione biologica o a causa topografica; onde suole essere risparmiato nell'encefalite ed è pure risparmiato in certi adenomi, mentre in altri è leso precocemente. Comportamento questo in analogia con quanto la clinica ci fa osservare per i centri mesocefalici diversi ». E poi non è con ciò detto che tutte le acromegalie siano causate da un patimento pri-

mitivamente mesocefalico: vi sono casi in cui le alterazioni ipofisarie (iper- o dispituitarismo) stanno a base dell'affezione, mentre il centro tuberiano è leso secondariamente. Tolta la causa irritativa (ipofisi alterata) il centro, se non ha subìto lesioni distruttive, può riprendere la sua funzione, fino a bastare ad una sufficiente regolazione del ricambio osseo. Qualche cosa di simile può succedere con le altre formazioni viciniori della ghiandola: il Cavina riferisce l'interessante osservazione di tre suoi ammalati che presentavano una sindrome chiasmatica (in due atrofia ottica pura, notevolissima diminuzione del visus, modificazioni del campo visivo, ecc.); la sella era radiologicamente normale; all'intervento operatorio il Cavina trovò una ipofisi normale, come fu poi istologicamente confermato dal prof. Morpurgo. L'operazione *ridonò la vista ai tre pazienti!* Il Cavina, in assenza di un fattore meccanico compressivo, invoca un fattore *tossico*: la ghiandola disfunzionante avrebbe, a mezzo di sostanze nocive, portato azione deleteria sul chiasma. Del resto lo stesso neuro-chirurgo ricorda come siano frequenti nei tumori ipofisari le variazioni dell'acuità visiva e come si registrino degli improvvisi miglioramenti del visus, anche senza terapia; ammalati quasi ciechi hanno riavuto la vista in 24 ore con una sola Roentgenizzazione.

In senso inverso, una lesione del centro mesocefalico della morfogenesi può imputarsi di provocare una reazione ipofisaria, dall'ipertuitarismo semplice fino all'adenoma, cui poi comunemente viene attribuita l'acromegalia o il nanismo. La letteratura non manca di casi che possono essere interpretati in questo senso.

De Nigris descrive due casi di acromegalia da meningite basilare luetica; la sella non mostrava radiologicamente alterazioni, onde l'Autore pensa che la ghiandola fosse solo in stato di iperattività delle cellule secernenti, secondaria al processo flogistico luetico delle adiacenze. In entrambi i casi la sindrome acromegalica era accompagnata da disturbi a carico della sfera genitle (amenorrea nel primo caso, impotenza nel secondo) e da fatti organici dovuti alla lue (paralisi di nervi cranici, Argyll, ecc.). L'osservazione del De Nigris è buona, e crediamo sia il caso di rilevarne quanto più possibile l'importanza. Si tratta però di fare delle ipotesi patogenetiche. Orbene, perchè ammettere una alterazione funzionale, per contiguità di processo, proprio sulla ghiandola e non sulla regione infundibulo-tuberiana che da Camus e Roussy in poi si sa essere più diretta responsabile nella genesi delle cosidette turbe tubero-ipofisarie? Se noi ci orientiamo verso il tuber nella imputazione patogenetica nel caso concreto l'osservazione può essere straordinariamente eloquente in appoggio alla genialità patogena anche nell'accrescimento osseo oltre che sulle altre categorie del metabolismo da parte dei centri mesocefalici.

Sembra a noi probabile infatti che una causa lesiva che ha attaccato la sostanza nervosa e che si è pur estesa alla regione otto-peduncolare (vedi turbe sessuali) abbia compromesso un centro regolatore edlla morfogenesi, anzichè solo irritatare l'ipofisi. Lo stesso Autore riferisce un caso di Ventra: un malato affetto da tumore della fossa cranica anteriore, con meningite basilare reattiva presentò una netta sindrome acromegalica. L'autopsia mostrò un'ipofisi normale mentre la dura meninge sovrastante era ispessita e congesta. Una complessa sindrome mesocefalica viene descritta da Raynneville e

Cailleau. una donna etilista che aveva contratto la sifilide a 20 anni e che 3-4 anni dopo vide stabilirsi una sindrome adiposo-genitale; a 28 anni si aggiunse diabete zuccherino e si iniziò l'acromegalia. Segni di compressione del seno cavernoso con paralisi oculari. Venuta a morte l'ammalata, si trovò un'ipofisi perfettamente integra nelle cellule secernenti; il processo sifilitico si rivelava invece con lesioni vascolari, noduli gommosi e di sclerosi. Proliferazione nevroglica intensa nella pars nervosa e nel tuber. Le alterazioni a carico del metabolismo grassoso, del metabolismo degli zuccheri e dell'acqua, i disturbi della sfera genitale convergono l'attenzione sul mesocefalo ove questi centri si trovano aggruppati e ove la proliferazione nevroglica dimostra alterazioni profonde: perchè escludere solo il centro dell'accrescimento osseo e viscerale, ed invocare un'alterata secrezione ipofisaria per spiegare l'acromegalia, mentre poi proprio l'ipofisi risulta indenne? L'associazione dell'acromegalia con sindromi mesocefaliche non è un fatto raro. Un malato di Van Bogaert e Delbeke accanto ad un'acromegalia (sella radiograficamente piccola!) presentava ipertensione arteriosa pura, senza lesioni renali e cardiache, e una sindrome di Raynaud tipica. Le recenti vedute sull'origine centrale, mesocefalica, delle ipertensioni cosidette essenziali, portano ad avvicinare ad aggruppare nella stessa sede le lesioni presentate dal malato di Van Bogaert e Delbeke. Più significativo è il caso di Koelichen e Bogulltawski che osservarono un'acromegalia con accessi di edema a tipo mixoedematoso e corea cronica: la sella era radiograficamente piccola. Gli autori pur pensando che i disturbi acromegalici e coreici hanno una patogenesi comune sostengono che lo stesso germe abbia provocato lesioni dei gangli della base e proliferazione o ipersecrezione delle cellule ossifile dell'ipofisi! A noi parrebbe più logico ammettere che, dati anche i reperti radiografici, il processo fosse unicamente encefalico, anche se, in un secondo tempo, la ghiandola potesse presentare alterazione nella struttura e nella secrezione in rapporto con la stimolazione della ghiandola onde sopperire a bisogni tropici dei centri mesocefalici, bisogni probabilmente più spiccati che di norma, causa l'indebolimento portato nei centri dalla malattia.

Maestrini descrive un'associazione di acromegalia e sindrome neuro-anemica in una donna a sella radiologicamente piccola. L'interessante osservazione ci richiama un altro caso descritto dal Castex di acromegalia e sub-leucemia, che svolse poi in leucemia mieloide. Lo stesso Mariano Castex nota come nella malattia di Geisbock siano frequenti l'obesità, la poliuria e le turbe della statura. La regolazione centrale della crasi sanguigna ha formato oggetto di studio da parte di molti autori (Hoff, Rosenow, Guizberg e Heilmeyr, Schulolf e Matthies, ecc.); ricordiamo le importanti conclusioni a cui giunge Riccitelli sulla base di ricerche cliniche e sperimentali: 1) il sistema nervoso centrale esplica un'attività regolatrice sugli elementi morfologici del sangue; 2) da quanto si può desumere sperimentalmente, pur tenendo conto di alcuni inconvenienti inerenti alla tecnica, e da alcuni casi clinici studiati anche anatomo-patologicamente, i centri di regolazione sono con ogni verosimiglianza situati nel tessuto e nei nuclei localizzati attorno al 3° ventricolo, e cioè nel diencefalo.

L'associazione di sindromi ematiche ed acromegaliche deve indurre ad

ammettere che in certi casi (quando si possa escludere che trattasi di semplice coincidenza) la base patogenetica sia unica. Non potendosi d'altra parte ammettere che l'un ordine di fenomeni sia filiazione dell'altro.

È certo però che l'acromegalia si trova associata a sindromi di Frölich e ad altre sindromi che chiamar si possono genericamente tubero-ipofisarie, in casi in cui risulta una alterazione ipofisaria. In questi casi può esser difficile risolvere se le alterazioni siano direttamente originate dalla perturbazione ipofisaria, ovvero se quest'ultima abbia determinato le sindromi specialmente attraverso il meccanismo di una specie di avvelenamento cronico dei centri tubero-ipofisari per alterazione di secreto, emo- e sopratutto neurocrino: ovvero anche se siano da incolpare della patologia primigeniamente e fondamentalmente i centri tubero-ipofisari mentre in conformità al meccanismo più sopra accennato la ghiandola ipofisi siasi ammalata secondariamente.

Effettivamente Trossarelli cita nella sua rassegna casi di fratture craniche (Reverchon, Worms e Rouquer, Stalper, Puguiez, Kleeblatt), di idrocefalo secondario a tumori endocranici (Cushing, Marinesco, Goldstein, Stranch, ecc.) di sifilide cerebrale (Turner, Gibson e Martin, ecc.) e di encefalite epidemica (Economo, Guizzetti, Campanacci, Pelnar e Sedlika, ecc.) in cui dati clinici deponevano per una interessenza tubero-ipofisaria.

Darrieux a proposito di un gigantismo ove era presente papilla da stasi per meningite sierosa, pensa che in un primo tempo si sia avuto un processo meningeo dell'infanzia con ipertensione, da causa ignota: il processo meningeo avrebbe prodotto una distensione del 3° ventricolo, donde l'alterazione del nervo ottico sinistro e la compressione del corpo pituitario, col risultato ultimo di un gigantismo frusto. Il Boschi nella sua Relazione alla XIII Riunione Internazionale Neurologica di Parigi, ci ha detto che le meningopatie debbono interpretarsi come secondarie a lesioni encefaliche. I processi tossi-infettivi dell'encefalo implicano uno smaltimento, un « drenaggio », attraverso gli spazi di Virchow-Robin dei prodotti di disintegrazione nervosa che, scaricati negli spazi sub-aracnoidei, vi provocano processi infiammatori, che talvolta possono sembrare clinicamente primitivi. Ora il caso di Darrieux fa proprio l'impressione di una encefalite infantile nella quale magari dopo si sarà stabilita quella meningite sierosa che ha determinato la papilla da stasi. Il gigantismo potrebbe riferirsi a lesione del centro armonizzatore (inibitore) dell'accrescimento.

Non possono non impressionare i casi (che ho già ricordato in altro lavoro) di acromegalia senza tumore ipofisario (Widal, Roy e Froin, Cagnetto, Josefson, Carnot, Lambling e Tissier, Rosenstein, Conti) e quelli assai numerosi di tumori ipofisari senza acromegalia. I casi di acromegalia infantile (Babonneix e Paisseau, Hutinel, Nobecourt e Boulanger-Pilet, Peteny e Jankovich, Salle, Lereboullet; Maillet e Pannon, Gareiso, Diehl e Schere, Gareiso, Petre e Agrelo, Conti) fanno crollare la formula di Brissaud e Meige secondo la quale l'acromegalia sarebbe il gigantismo dell'adulto e il gigantismo sarebbe l'acromegalia dell'adolescente. Anzi scorrendo qualcuno di questi casi di acromegalia infantile si ha l'impressione che proprio quivi si trovi un gran numero di acromegalie d'origine mesocefalica. Così la malata di Conti frenastenica grave in cui alla autopsia si trovò un'ipofisi normale (encefalite pre-

natale;): così il malato descritto da Gareiso, Petre e Agrelo, in cui accanto all'acromegalia erano insorte turbe psichiche, aumento di metabolismo basale: la reazione di Wassermann era positiva e la sella radiograficamente normale. L'eredo-sifilide della regione infundibulo-tuberiana ci sembra la base più probabile della sindrome morbosa, vista anche la frequenza con cui la lue colpisce questa regione (Lhermitte). La sifilide può produrre la sindrome infundibolare di Claude e Lhermitte o delle sindromi infundibulo-tuberiane dissociate (poliurie, sindrome di Kurt Mendel, glicosurie, ipersonno, ecc.); gli autori poco parlano di alterazioni scheletriche come sintomi di primo piano, però rileggendo le storie cliniche di qualche osservazione di sindrome infundibulo-tuberiana sifilitica si trova qualche cosa.

In un caso, per esempio di Urechia e Paulian una bambina di 14 anni emetteva 3 litri e mezzo di urina al giorno; c'era ipoplasia dei genitali esterni e assenza dei caratteri sessuali secondari: lo sviluppo somatico era straordinariamente ritardato. All'esame istologico si trovarono alterazioni mesocefaliche, sopratutto a carico dei nuclei paraventricolare, sopra-chiasmatico e n. proprio del tuber: l'ipofisi era integra.

Un insegnamento ci viene dato dai tumori endocranici che producono alterazioni scheletriche.

Carnot, Lambling e Tissier hanno descritto un caso d'acromegalia in cui l'ipofisi era integra ma esisteva un psammoma comprimente il lobo frontale sinistro. Sono descritti risentimenti mesocefalici nei tumori frontali legati forse a fattori tossici e meccanici nello stesso tempo, per cui il caso suddetto potrebbe rientrare nel novero; notiamo ancora una volta l'integrità dell'ipofisi.

In un caso di David si ebbe la retrocessione parziale dei segni acromegalici dopo l'asportazione di un meningioma latero-sellare sinistro.

Una netta acromegalia fu osservata da Puech in un glioma del chiasma controllato dall'intervento operatorio: esistevano altri segni mesocefalici (turbe della termoregolazione, del metabolismo dei grassi, del sonno e psichiche). Lasciamo da parte i tumori sopra-sellari perchè capaci di ledere meccanicamente l'ipofisi; citiamo però l'osservazione di Cushing di un meningioma sopra-sellare con acromegalia netta; l'ipofisi era compressa e quasi scomparsa e la parte della ghiandola che rimaneva aveva una struttura del tutto normale. Esistono per altro dei casi in cui i tumori a punto di partenza cerebrale lasciano perfettamente indenne, macro e microscopicamente l'ipofisi, donde un caso interessante è descritto da G. Heuyer, J. Lhermitte, De Martel et M.lle Cl. Vogt; si trattava di un bambino di sei anni che aveva avuto una crescita anormalmente rapida con segni di pubertà precoce (macrogenitosomia precoce); l'accrescimento corporeo esagerato non era a tipo acromegalico ma si accompagnava a dissimetria nella crescita delle differenti parti del corpo. Venuto a morte il bambino si trovò sia l'ipofisi che l'epifisi assolutamente normali mentre fu osservato un vasto ependimoglioma multicavitario sviluppatosi dai tubercoli mamillari e infiltrante dai due lati la regione infundibulo-tuberiana. Non è certo senza interesse questa osservazione di associazione di disturbi dello sviluppo sessuale e somatico, legati a neoplasia dalla regione opto-chiasmatica. Questo caso si riallaccia a un altro di Marro di un frenastenico epilettico con macrogenitosomia precoce e turbe del senso genetico

in cui fu trovato un glioma dalla regione del tuber con assoluta integrità dell'ipofisi. Recentemente il Broggi ha descritto un interessante caso di un frenastenico epilettico affetto da nanismo acondroplasico tipico, che morì in istato di male epilettico: all'autopsia si trovò un astrocitoma del tuber cinereum, mentre l'ipofisi presentava scarse lesioni consistenti in iperemia della parte ghiandolare. Questo autore, mostrando di aderire ai nostri concetti circa l'esistenza di un centro regolatore della morfogenesi pensa che la distrofia ossea potesse essere legata probabilmente a una lesione fetale del sistema mesocefalo-ipofisario. Non si può disconoscere che una gliomatosi, probabilmente di origine congenita in sede tubero-ipofisario abbia grande eloquenza nel guidare l'interpretazione patogenetica di un così cospicuo disturbo dell'accrescimento osseo come quello dal Broggi dettagliatamente descritto.

Casi di turbe dello sviluppo somatico per tumori della regione infundibulo-tuberiana con integrità dell'ipofisi ne ho riferiti in un altro precedente lavoro qui citato; così quello di Lereboullet, Mouzon e Chatala (infantilismo ipofisario. All'autopsia: tumore dello spazio interpeduncolare estendentesi fino al chiasma ed alle bandellette ottiche), di Ricaldoni (infantilismo ipofisario. All'autopsia: tumore della parte talamica del 3° ventricolo). Altri ancora ne ricorda il su citato Broggi: un caso di Armstrong di infantilismo per tumore sopra-sellare con integrità dell'ipofisi; un caso di Erdheim di distrofia adiposo-genitale con infantilismo per tumore cistico della regione infundibulare. Perchè in questi casi nanismo, infantilismo, difetto in complesso dell'accrescimento osseo, anzichè crescita esuberante e disordinata quale dovrebbe implicarla l'alterazione di un centro regolatore inibitore?

O l'uno o l'altra delle due cose: o le rispettive alterazioni anatomo-patologiche agiscono nel senso della irritazione cronica di detto centro inibitore; ovvero, come pare a noi più probabile, il centro mesocefalico dell'accrescimento osseo è più complesso di quello che non richieda la semplice funzione di regolazione inibitoria nell'accrescimento. Per quale meccanismo l'osso, per liferazione prevalentemente encondrale nel giovane, per proliferazione periostea nell'adulto? può pensarci che sia per tendenza biologica insita nei rispettivi elementi; ma pare più probabile che esigenze di armonie nella crescenza delle varie parti comportino oltrechè una coordinazione inibitoria anche una coordinazione stimolatrice sulla crescenza. Lo stimolo coordinatore può essere concepito di natura biochimica, fornita dalle secrezioni interne; ma è difficile prescindere da una azione nervosa la quale intervenga, sia con diretta stimolazione trofica, sugli elementi del tessuto osseo, sia con un influenzamento sintetico sulle ghiandole a secrezione interna.

Si vede così per via anatomo-clinica e anatomo-fisiologica chiaramente l'affacciarsi presumibilità che il centro dell'accrescimento osseo comporti, oltre ad elementi coordinatori dell'accrescimento, anche elementi coordinatori della sua stimolazione.

Notevole lo studio di Puech il quale ha osservato sindromi acromegaliche in tumori endocranici non ipofisari. Questo autore citá l'osservazione di Cushing di acromegalia nel corso di una voluminosa cisti cerebellare.

Nei due casi di Puech si trattava di meningiomi della piccola ala dello sfenoide; gli ammalati presentarono nel decorso del tumore, una schietta sin-

drone acromegalica. L'ipofisi apparentemente normale fu studiata con le colorazioni elettive per i granuli cromofili e così si potè mettere in evidenza un adenoma microscopico. L'osservazione estremamente interessante verrebbe a portare una nuova luce sulla etiopatogenesi di certe acromegalie criptogenetiche e lo stesso Puech dice che l'esame minuzioso dell'ipofisi in tagli seriali ed elettivamente colorati può ridurre la frequenza dei casi etichettati come « acromegalia senza adenoma ipofisario ».

Interessante per quel che riguarda la diagnostica dei tumori endocranici, il lavoro di Puech mette in guardia il neurologo dall'indicare l'intervento sulla regione ipofisaria quando invece l'acromegalia che il malato presenta non è che esponente di una reazione microscopica ipofisaria secondaria ad un tumore allogato in altra sede dell'encefalo. A questo punto bisogna dire due parole sulle alterazioni cerebrali consecutive al tumore endocranico. Le ricerche di Agosta avevano già dimostrato le notevoli alterazioni cellulari diffuse nei tumori cerebrali; già Merzbacher e Uyeda avevano notato l'iperplasia gliare attorno al tumore (glioma reattivo) e le recenti ricerche di Cardona hanno concluso che « esiste in tutto il cervello colpito in una parte da un tumore, un aumento diffuso e una ipertrofia della glia, sopratutto della glia astrocitaria ». Non è il caso qui di fermarmi su questi ed altri importanti reperti che tanto valore possono avere per lo studio della genesi dei disturbi secondari ai tumori endocranici, essendo stato già brillantemente trattato dal Barison.

Questa nozione però di reazione cellulare e nevroglica diffusa nei tumori cerebrali non può non portare la nostra attenzione sulle alterazioni che forse il Puech avrebbe trovato, se le avesse ricercate, nella regione infundibulo-tuberiana. Chi ci dice che l'adenoma microscopico dell'ipofisi, diligentemente osservato da Puech, altro non sia che una reazione secondaria ad una alterazione dei centri nervosi soprastanti?

Crediamo utile prospettare una nostra impressione: il tumore endocranico può avere suscitato, nei casi del Puech, entro la reazione encefalica diffusa una reazione singolarmente notevole a carico del mesocefalo. Ammesso ivi, per quanto dicevamo, un centro stimolatore dell'accrescimento osseo, non fa meraviglia che, per sopperire ad una sua difettosità funzionale in seguito al patimento suddetto, la ghiandola corrispondente siasi resa iperplasica qua e colà e precisamente a carico di quegli elementi acidofili che sembra segnatamente abbiano virtù osteogenetica. Da che potrebbe essere dipesa benissimo l'acromegalia, sorprendente se si pensi alla piccolezza dei nuclei adenomatosi trovati dall'autore francese ma facilmente comprensibili se si rifletta che, insieme col patimento del centro mesocefalico della stimolazione ossea è del tutto probabile che siasi istituito un patimento del centro inibitore. Ed è familiare alla osservazione anatomo-clinica che i due ordini di disturbi antagonistici non si siano prodotti in tale armonia di entità da compensarsi a vicenda fino a dequilibrarsi perfettamente quindi, l'apparire della disarmonia acromegalica.

Del resto, a parte queste obiezioni, l'interpretazione di Puech dà adito a pensare a qualche disaccordo con taluni conclusioni che Roussy trasse dalla più attenta osservazione casistica: secondo lui, la provocazione dell'acromegalia dipenderebbe piuttosto da disfunzione della ghiandola che non da iper-

funzione; orbene egli mostra di ritenere che semplici frammenti di ghiandola conservatasi sana bastino a preservare dalla produzione dell'acromegalia. È vero che le osservazioni di Roussy si rivolgono nel caso speciale a tumori ipofisari di altra natura che non quella adenomatosa; ma egli fa capire che secondo lui anche tumori eterogenei, se totali, avrebbero prodotto l'acromegalia.

Ed ora mi pare opportuno ricordare un caso descritto dal Pansini e citato dal Pende in cui l'acromegalia si presentò a sede unilaterale. La unilateralità per sè stessa evidentemente non può dipendere dalla funzionalità ghiandolare; potrebbe imputarsi ad asimmetria nelle resistenze intrinseche del trofismo osseo. Questa concezione ci richiamerebbe già ai centri, per la funzione sintetica loro propria. Ma ai centri vien fatto di richiamarsi più decisamente se si rifletta che nel caso del Pansini coesisteva diabete mellito insieme con manifestazioni miocloniche. Diabete mellito e manifestazioni mioloniche unito insieme evidentemente ci suggeriscono la diagnosi di encefalite e la emi-acromegalia vien fatto di interpretarla decisamente come espressione di alterazione encefalica unilaterale. Richiama ancora alla patogenesi nervosa dell'acromegalia il caso del Worster-Drought citato dal Porzio in cui l'acromegalia era accompagnata dalla sclerosi laterale amiotrofica.

B. T., di anni 57, sposata.

Anamnesi famigliare: La madre morì a 86 anni di marasma senile; il padre di malattia nervosa non ben precisabile. La madre ebbe tre gravidanze condotte a termine; un fratello della p. è morto per nefrite.

Anamnesi personale: P. nata a termine da parto fisiologico, ha avuto allattamento misto. Non ricorda di aver sofferto i comuni esantemi dell'infanzia. Sviluppo somatico



FIG. 1.

normale. Sin da bambina però la p. è stata una nevrosica ed una fobica. All'epoca della pubertà le fobie, specie quelle della morte, si dileguarono.

A 15 anni mestruò e le mestruazioni si susseguirono poi regolarmente sotto ogni rapporto.

A 23 anni andò sposa ad un uomo apparentemente sano; i rapporti familiari però furono turbati dall'assoluta *frigidità sessuale* della p. che rifugeva dall'amplesso coniugale. Ebbe però tre figli dei quali il primo morì a due anni di malattia febbrile impre-

cisabile, il secondo è affetto da malattia mentale, la terza è sana. Nessuno dei tre figli ebbe allattamento materno perchè — dice la p. — la madre non era in grado di provvedere all'allattamento per una continua cefalea che la tormentava. Diciassette anni fa si contagiò di sifilide che fu curata per un periodo di anni tre.

I disturbi accusati dalla p. sono sopratutto a carico della cenestesi; impressione di formicolio agli arti, di sangue che va su per la testa, di corpo estraneo nell'addome, ecc., accusa inoltre cardiopalmo, cefalea, specie notturna, agitazione, senso di caldo alternato a volte a senso di freddo, insonnia.

All'*esame obbiettivo* colpisce l'aspetto del viso con caratteri acromegalici: il naso è ingrossato e la pelle che lo ricopre è spessa, gli zigomi sono sporgenti, la mandibola massiccia, le labbra e la lingua grosse (figg. 2, 3, da confrontarsi colla fig. 1, ritratto della P. in precedenza). Le estremità invece non presentano note acromegaliche.

A carico del *sistema nervoso* non si riscontra nulla di anormale.

A carico dell'apparato digerente si nota un fegato ingrossato, debordante 4 dita trasverse dall'arco costale, a margine duro e tagliente, indoloro. Milza modicamente ingrandita.

A carico dell'apparato circolatorio cuore ingrandito in toto, dilatazione del fascio vascolare. Pressione arteriosa al Riva-Rocci Mx. 168, Mn. 85.

Esame psichico: Aspetto esterno. L'espressione fisionomica è per lo più intonata alla

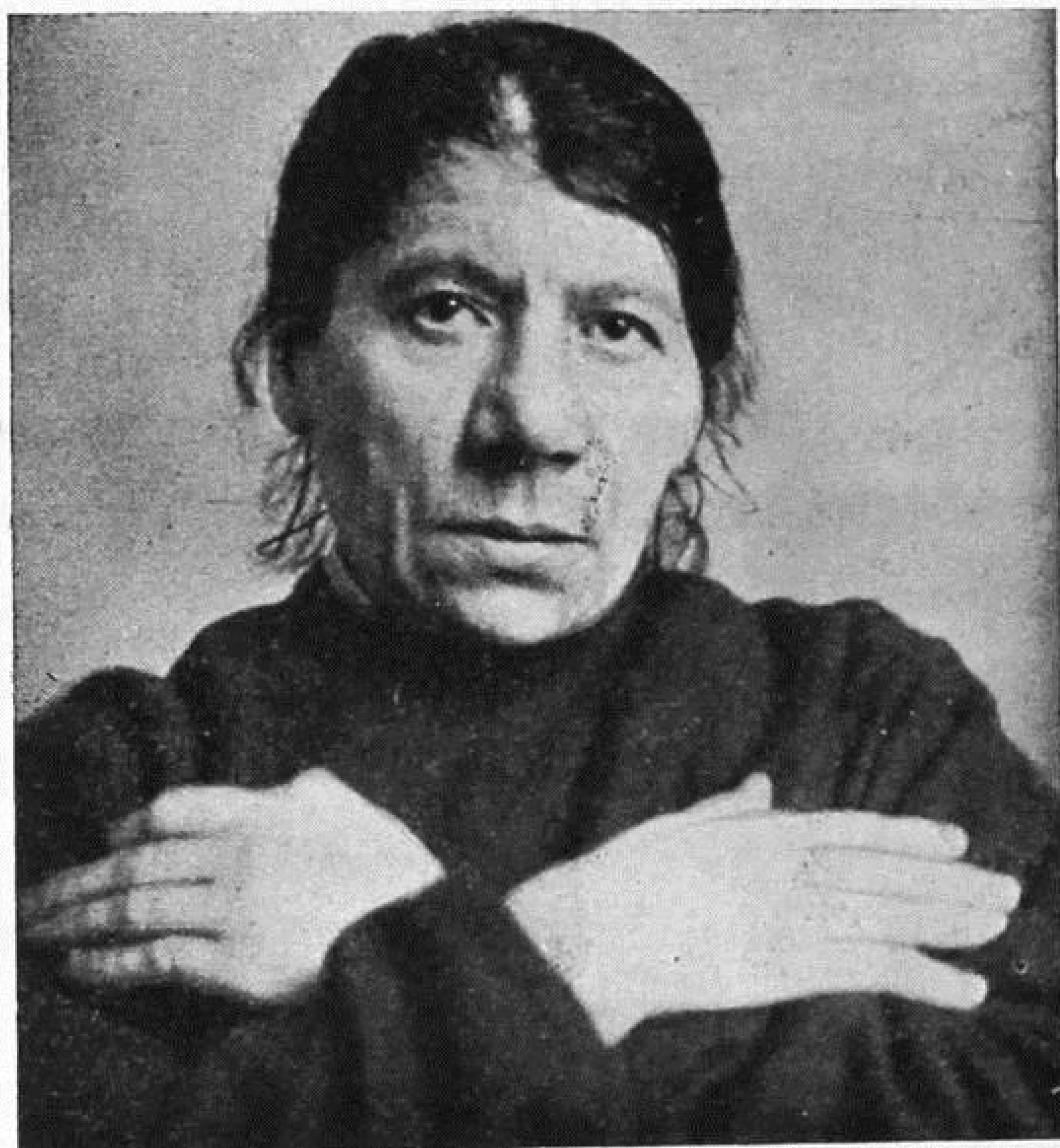


FIG. 2.



FIG. 3.

depressione dell'umore. La maschera facciale è però dotata di una certa mobilità espressiva: il mutare dei sentimenti si traduce con discreta correlazione nella facies.

La malata mentre parla muove nervosamente le mani e tutto il corpo. Tali movimenti hanno il carattere di una irrequietezza che ha dell'ansioso. La paziente è piuttosto loquace.

Coscienza: Lucidissima. La P. è orientata rispetto a se stessa, nel tempo e nello spazio.

Attenzione: L'attenzione volontaria è pressochè normale. L'attenzione spontanea è invece deficitaria. Difficoltà a concentrare l'attenzione. I frequenti errori di percezione e di comprensione, i lapsus, le risposte inesatte sono spesso dovute ad una deficienza dell'attenzione spontanea. L'attenzione volontaria invece è normale, ma la p. deve fare un certo sforzo per metterla in gioco.

Le prove di Toulouse-Weinberg per la memoria mette in luce — come vedremo — la normalità dell'attenzione volontaria

Percezione: Pronta.

Memoria: Non lacune nella memoria pei fatti antichi; anche la memoria dei fatti recenti non rivela turbe notevoli allo interrogatorio.

Il test Toulouse-Weinberg dà: indice di fissazione 9; indice di evocazione 7,33; indice di riconoscimento normale:

Sono valori lievemente al di sotto del normale: un indice di fissazione 9 indica una capacità di fissare i ricordi pressochè normale. Invece la capacità di evocarli è, in proporzione, piuttosto bassa. L'indice di fissazione 9 indica anche che l'attenzione volontaria è pressochè normale.

Ideazione: *Il contenuto ideativo* globale è consono al grado sociale della p.: come dimostra anche l'esame delle associazioni col metodo delle associazioni libere. Però l'ideazione della malata s'aggira di preferenza entro un cerchio ristretto di idee, riguardante i suoi malanni e le sue disgrazie famigliari. Da ogni argomento la p. trova il modo di passare e parlare dei detti argomenti.

Il decorso ideativo : Non è certamente rallentato, anzi se mai accelerato. La p. ha una ideazione vivace, talora anzi precipitosa, però sempre mantenendosi nel cerchio di idee sopra descritto.

(Esame delle associazioni libere): associazioni rapide, ma poco varie, povere: direi quasi che la scelta delle associazioni è dovuta alla attrazione che i complessi ideo-affettivi morbosi esercitano sugli altri. Da notare anche una tendenza al *particolarismo*: pur non perdendo il filo del discorso la p. indugia su particolari di poca importanza pel racconto.

Ragionamento. Calcoli: Sono eseguiti con rapidità e numero di errori non superiore di quanto le condizioni sociali e la cultura della p. comportino.

Critica e logica: Vedi sopra: un po' tarda nel comprendere compiti anche poco complicati: complessivamente *l'intelligenza* della malata saggiata anche coi relativi Binet-Simon appare poco sviluppata, appare lievemente inferiore a quella media di donne della sua età e condizione.

Sentimento: *Umore* depresso per lo più. È spesso una depressione nei generis, direi una depressione imbronciata.

Talora si fa (accessualmente) sub-ansiosa, in coincidenza con fatti morbosi cenestesici.

Affettività: Esiste una certa *emotività* specie nel senso dei sentimenti dolorosi. Piange facilmente parlando delle sue disavventure; si allarma per discorsi che sente fare su di lei, in francese, dai medici. Le manifestazioni dei suoi sentimenti non sono in generale vistose, ma piuttosto in sordina; assumono spesso un'apparenza monotona e querulomane.

Talora una certa scherzosità è data al racconto dei disturbi e delle disgrazie: ciò è dovuto forse ad un subcosciente desiderio di prevenire i motteggi degli ascoltatori. Rivela la caratteristica *sospettosità* della malata.

Nella Paz. sono frequenti sentimenti a tinta dolorosa legati alle idee della propria salute, delle disgrazie famigliari; tali sentimenti hanno una frequenza e intensità morbosa. Facile agli scrupoli, si nota la tendenza ad analizzare i propri sentimenti: così fa capire di incolparsi di non sentire forse abbastanza intensamente dolore per la malattia di una infermiera degente in una stanza vicina alla sua. Tende anche a interpretare in senso persecutorio (di derisione di offesa) frasi innocue pronuciate in sua presenza. Nei suoi sentimenti prevalgono gli *egoistici* (ipocondriaci) e in secondo ordine i *famigliari;* abbiamo visto che talora sembra si crucci per non provare sufficiente dolore per le disgrazie altrui.

La paziente reagisce in modo esagerato dal punto di vista affettivo ai suoi disturbi (così alle sensazioni di battimento, di cardiopalmo, alle cenestopatie varie); insieme è turbata da un cumulo di apprensioni, di timori, di paure che hanno per oggetto la propria salute.

È dunque una emotiva, scrupolosa, ipocondriaca e cenestopatica.

Reazione di Wassermann su siero di sangue: negativa.

Reazione di Kahn sul siero di sangue: positiva.

Esame di sangue: globuli rossi 5.270.000; emoglobina 75; V. G. 75; globuli bianchi 16.740; linfociti 25 %; granulociti neutrofili 62 %; granulociti eosinofili 5,5 %; granulociti basofili 0,5 %.

Esame delle urine: colore paglierino, trasparenza torbida, reazione acida, P. S. 1021, albumina assente, sangue e zucchero assenti. Urea 31296 ‰. Cloruri 10 ‰. Sedimento: qualche globulo bianco, parecchie urati amorfi.

Glicemia a digiuno 1,20 ‰.

Curva glicemica dopo ingestione di gr. 50 di glucosio: glicemia prima 1,01; dopo un'ora 1,69; dopo due ore 1,93.

Metabolismo basale: 43 = + 20 % (per ora e per mmq. di superficie).

Rachicentesi: pressione al Claude: in posizione seduta 29; in decubito laterale 20; dopo estrazione di 10 cmc. in decubito: in posizione seduta 35.

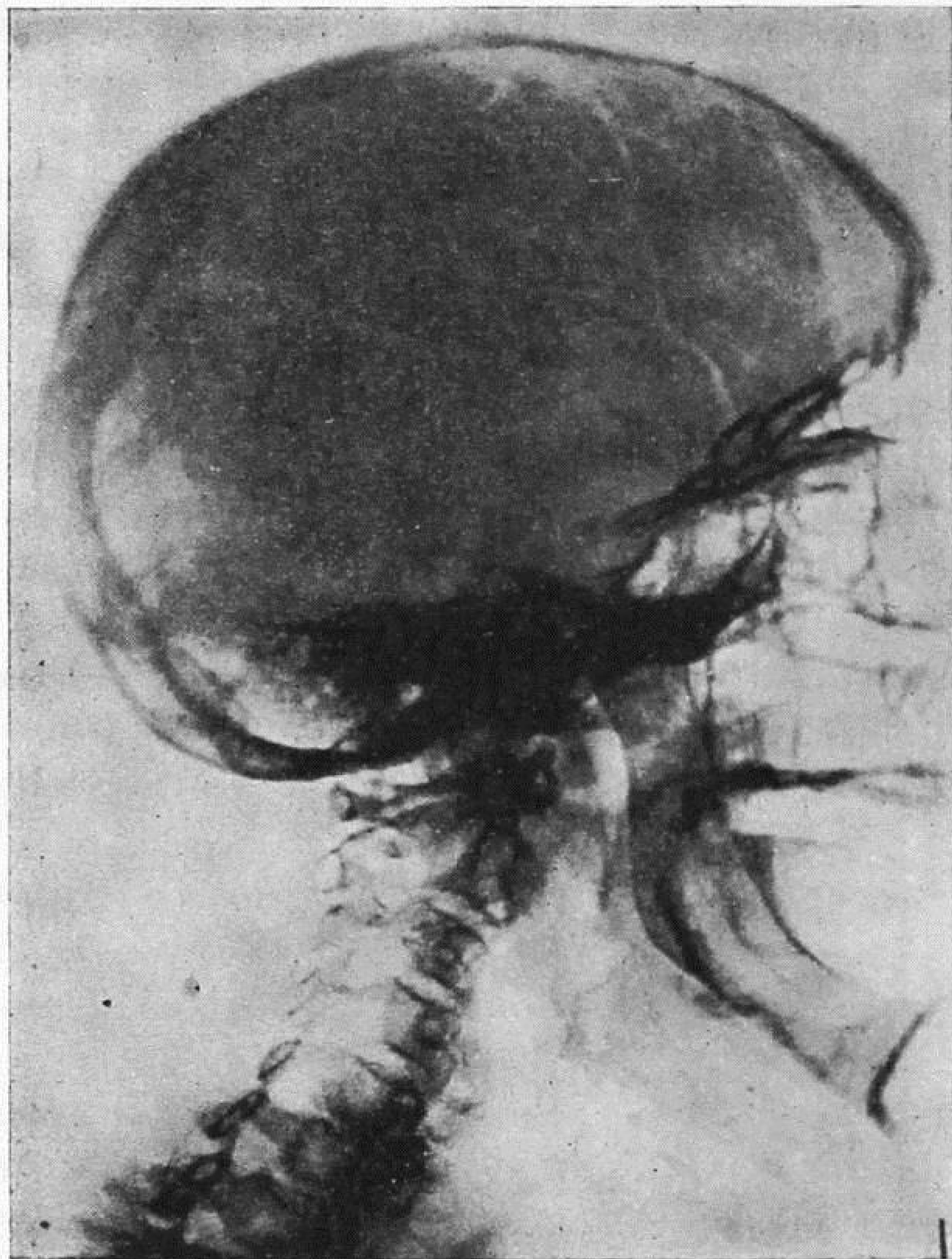


Fig. 4.

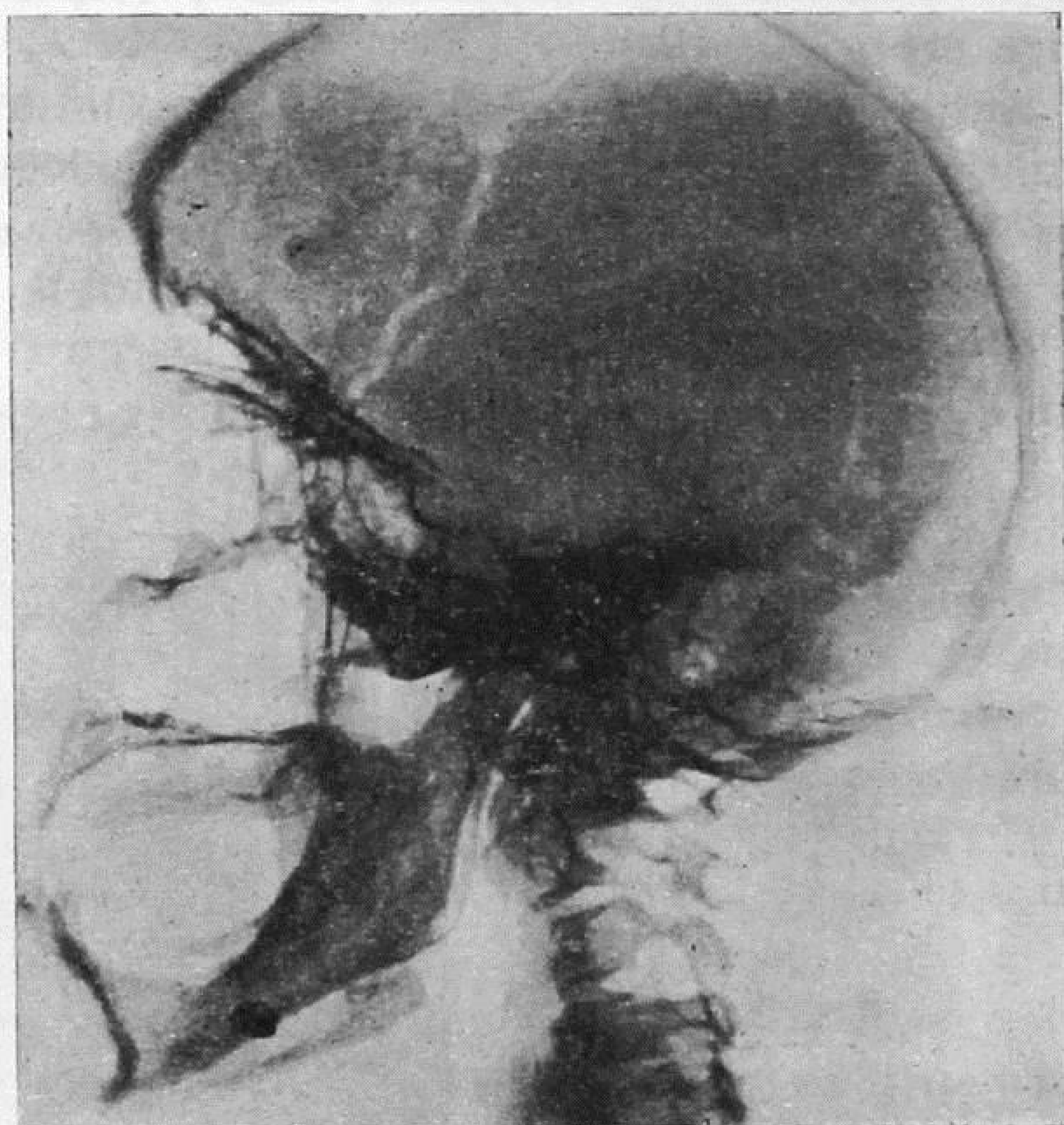


Fig. 5.

Esame del liquido cefalo-rachidiano: normale.

Esame oculistico (Dr. Verzella - Ferrara): Escursioni oculari normali.

Palpebre: congiuntive annessi normali.

Riflessi pupillari: alla luce, convergenza al tournay presenti e pronti:

Pupille: isocoriche.

Mezzi diottrici trasparenti. Rifrazione miopica: O d — 3; O s — 2.

Fondo: papilla di colorito normale. Cono coroideale superiore molto accentuato.

Vasi retinici di calibro e decorso normale.

Reazione maculare normale.

Visus: O. S. 1/10 con — 3; D. s. 5/10; O. S. 2/10 con — 2; D. s. 6/10.

Campo visivo nei limiti.

Esame radiologico (Prof. Zaccaria, Ferrara). — Sella turcica di forma scheletrica comune (ovalare, modicamente obliqua). Evidente decalcificazione non omogenea. Bene sviluppati e prominenti i processi anteriori; regolare il pavimento. Alterata struttura della lamina quadrilatera, con interruzioni di contorno della sua faccia posteriore (fig. 4).

Riassunto dei diari. — Viste le alterazioni sellari si istituisce una Roentgenterapia che viene praticata dal prof. Zaccaria in due cicli. Alla fine della Roentgenterapia una radiografia di controllo mostrava un miglioramento certo per quanto riguarda la configurazione della sella; i processi posteriori della lamina quadrilatera sembrano modicamente ma evidentemente più calcificati di quanto non lo fossero prima della irradiazione

(fig. 5). La sindrome psichica non è invece migliorata per niente: l'ammalata è sempre ipocondriaca, ha turbe cenestesiche, della termo-regolazione e del sonno. Si istituisce una terapia specifica che comprende bijoduro di mercurio e 914 fino a raggiungere i gr. 5,40. Anche dopo questa cura la sintomatologia psichica rimane invariata; onde (nell'intento di sopprimere un fattore tossico neurocrinico sul mesocefalo e quant'altro inerente ad ipofisi alterata) si indica al chirurgo prof. Cesare Cavina una ipofisectomia che viene eseguita il 1° febbraio 1934.

Intervento (prof. C. Cavina). Tecnica originale secondo Cesare Cavina. Anastesia locale con tutocaina + adrenalina. Ritonomia laterale D. Resezioni delle conche medie. Scucchiaiamento dell'etmoide. Trapanazione della sella. Incisione della dura. Vuotamento della sella. (Con il cucchiaio si asporta una piccola masserella del volume di un cece, di aspetto di sostanza cerebrale bianca). Operazione durata ore 1, senza incidenti, senza shok. L'ipofisi asportata risultò normale.

Decorso post-operatorio normale.

Le condizioni psichiche dell'inferma non sono però gran che mutate.

Riassumendo ci troviamo di fronte ad una donna, nevrosica fin dall'infanzia, che nel corso della sua vita, dai 20 anni fino adesso, ha presentato una serie di turbe cenestesiche e mesocefaliche: ipofrodisia, turbe dalla termoregolazione e infine netto acromegaloidismo. Questa donna è una sifilitica. L'esame radiografico ha dimostrato alterazioni sellari, ma nè la radioterapia, nè l'intervento chirurgico hanno influito sulla sintomatologia, prevalentemente psichica, della p.

L'ipofisi asportata è dunque risultata normale.

E come mai la sella poteva mostrare alterazioni? Anticipo idee del Boschi che saranno svolte in successivi lavori. Nel caso che le alterazioni radiologiche corrispondano esattamente ad alterazioni strutturali dell'osso, è a pensare che queste possano dipendere, non già dal danneggiamento meccanico in una ipofisi ingrandita ma da inibizioni trofiche e riflesse in rapporto con alterazioni endocrino-simpatiche morfologicamente spesso irrilevabili.

Bisogna considerare adesso la serie dei sintomi che la nostra p. presenta; e prima di tutto l'acromegaloidismo. Qui non si può parlare di vera e propria acromegalia: manca l'ingrossamento delle estremità; c'è però un aspetto della facies abbastanza caratteristico. Il naso è grosso e largo, gli zigomi sono sporgenti; la lingua è ingrossata e le labbra sono carnose. Sono pure ingranditi anche i visceri (cuore, fegato). Per ovvie ragioni si esclude dal diagnostico la malattia di Paget, l'osteoartropatia ipertrofica di Pierre Marie, la siringomielia il mixoedema, l'elefantiasi e l'artrite deformante. Ci sembra piuttosto che la sindrome somatica presentata dalla nostra donna sia da raccostarsi al Pierremarisme descritto dal Levi e Vouaux. Sindromi acromegaloidi vengono riportate dal Bertolotti a patologia suinsoidale; non è opportuno pensare ad applicare questa ipotesi al caso nostro perchè nulla è risultato da attestare una condizione morbosa dei seni.

Restano a considerare i seguenti punti:

1) In quale sede è risultata la donna ammalata?

2) La sindrome presentata è da ascrivere all'acromegalia più o meno frusta?

3) Detta sindrome è da ricollegarsi alla sede risultata ammalata, ovvero rimane oscura la base anatomica delle sofferenze?

Primo punto. La sindrome psichica è di quelle che altre volte si sarebbero diagnosticate ipocondria o psicastenia, o genericamente nevrosi. Oggi sappiamo in particolare che in un certo tratto dell'encefalo, dal dielencefalo al mielencefalo compreso (complessivamente mesocefalo secondo Gley ed i fisiologi) risiedono centri della vita vegetativa ivi compresa quella parte della funzionalità pschica con la vita vegetativa a più stretta attinenza, quella riguardante in particolare le funzioni automatiche di senso e di moto e la reattività psichica immediata, vale a dire quella direttamente emotiva. Perturbazioni della cenestesi non attribuibili a patologia periferica, stati subansiosi, lamentosità ipocondriaca sono patologia a sede mesocefalica. Questa sede è contornata dalla presenza di altra patologia più essenzialmente vegetativa, turbe del sonno nel caso della nostra paziente, turbe nell'ambito della sessualità, astenia generale, turbe della termo-regolazione ed anche piccola alterazione di ricambio, il contenuto glicemico essendo un po' alto.

Non mi pare inopportuno che io richiami per maggior chiarezza scritti sulla diagnosi differenziale l'encefalosi e l'encefalite e sulla patologia funzionale e parafunzionale mesocefalica di Boschi, Tanfani e Telatin.

In particolare i riferimenti di questi AA. ci illuminano circa il compito che può avere esercitato nel nostro caso clinico la sifilide nella determinazione della sindrome: mesocefalite luetica insediatasi su una base di encefalosi costituzionale.

Secondo punto. Circa la qualifica nella sindrome se acromegalica o meno mi permetto un audacia di ordine logico nel senso di anticipare la probabile conclusione a titolo di ipotesi. Se si trattasse di una acromegalia dipendente da una ipomesocefalia o ipobiotrofia mesocefalica che dir si voglia, più o meno congenita, a decorso quasi inavvertibile, è chiaro che l'acromegalia non avrebbe modo di assumere un aspetto esplosivo, tumultuario, violento per dir così, quale un adenoma. In altre parole un'acromegalia di origine mesocefalica potrebbe presentare un aspetto più o meno frusto non già perchè la rispettiva sede sia capace di creare una sindrome acromegalica, ma perchè la sede comporta un decorso più mite e rispettivamente una modalità meno atipica, meno anarchica nel disordine metabolico e morfologico procurato.

Se noi pensiamo che qualunque sindrome è capace di presentarsi non al completo ed anzi raramente una determinata sindrome si presenta proprio al completo, vien fatto di ammettere tranquillamente che la sindrome somatica presentata dalla nostra paziente è una sindrome acromegalica.

Terzo punto. Se teniamo presente l'insieme di caratteri e le corrispettive riflessioni da noi enunciate al principio di questo lavoro, da cui si desume la grande attendibilità fra le varie funzioni vegetative del mesocefalo vi sia anche quella di regolare il ricambio osseo e lo sviluppo viscerale, il che si può esprimere conforme le consuetudini in tali casi, dicendosi che nel mesocefalo esiste un centro deputato alla detta funzione regolatrice, è chiaro che le alterazioni morbose della nostra donna, indenne nella ipofisi, indenne con ogni probabilità nei segni parasellari, debba attribuirsi a patologia di detto centro del ricambio osseo e della regolazione morfogenetica.

Rispettivamente, il caso concreto, di acromegalia senza patologia nè di ipofisi nè di seni, ma con segni schietti di patologia mesocefalica depone a

conferma per la esistenza del su citato centro mesocefalico della regolazione morfologica osseo-viscerale.

RIASSUNTO.

L'A. richiama il dottrinale che enuncia l'esistenza di un centro mesocefalico regolatore della morfogenesi.

Descrive un caso con sintomi acromegalici e complessa patologia di mesocefalite luetica.

All'esame istologico consecutivo alla ipofisectomia la ghiandola risultò perfettamente normale.

Logicamente l'A. desume che l'acromegalia della donna sia da attribuire alla stessa mesocefalite; rispettivamente egli ritiene che il caso concreto appoggi validamente l'esistenza di un centro mesocefalico della morfogenesi, della regolazione morfologica osseo-viscerale.

BIBLIOGRAFIA.

Armstrong, Cit. da Broggi.

Babonneix et Paisseau. *Contribution à l'étude de l'acromégalie infantile.* Gaz. des Hôpitaux.

Barison. *L'ipertensione endocranica nei tumori dell'encefalo in rapporto con la sede e con altri caratteri dei tumori.* Giorn. di Psichiat. e di Neuropat., fasc. II, 1933.

Boccia e Palazzo. Rev. Sud-Americana, n. 9, 1930.

Boschi. *Méningites séreuses internes ou véntriculaires.* Rapport à la Reunion Neur. Intern. di Parigi, giugno 1933.

Id. *Malattie nervose e ricambio.* La medicina italiana, agosto 1929.

Broggi. *Nanismo acondroplasico, epilessia, glioma della regione tuberaina.* Riv. di Pat. Ner. e Ment., n. 2, 1933.

Cagnetto. *Zur frage der anatomischen bezihungen zwischen Akromegalie und Hypophysentumor.* Virchow's Arch., Bd. 176, 1904; Bd. 187, 1907.

Campailla. *Vedute sintetiche sulla fisiopatologia mesocefalo-ipofisaria.* Giorn. di Psichiatria e di Neuropatologia, fasc. II-III- 1932, pag. 241.

Campan. *Sulle infezioni acute non suppurate del nevrasse.* Rass. di Studi Psich., fasc. 5-6, 1933.

Cardona. *Studio sulla glia cerebrale a distanza dai tumori encefalici.* Riv. Pat. Nerv. e Ment., n. 2, 1933.

Carnot, Lambling e Tissier. *Un cas d'acromégalie sans tumeur hypophysaire, mais avec psammone comprimant le lobe frontale gauche.* Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 28 avril 1929.

Castex. Cit. da Riccitelli.

Cavina. *Lo stato attuale della chirurgia ipofisaria.* Rel. al Congresso di Oto-neuro-oftalmologia e Raio-neuro-chirurgia, Bologna-Ferrara, ott. 1932.

Conti. *Endocrinol. e Pat. costituzionale,* fasc. I, 1931.

Cushing. *The Pathological findings in four autopsied cases of Acromegaly with a discussion of their significance,* Monographs of Rockefeller Institute, 1927.

Id. *Intracranial Tumours.* Thomas, ed., 1932.

Darrieux. *Stasi papillare per meningite sierosa e sindrome endocranica (gigantismo parziale).* Ann. d'ocul., III, 1933.

David. Cit. da Puech.

De Nigris. *Sindrome acromegalica da meningite basilare luetica.* Riv. Sper. di Freniatria, dicembre 1932.

Erdheim. Cit. da Broggi.

Gareiso, Diehl e Schere. *Contribucion al estudio de la acromegalia prec.* La Prensa med. Arg., n. 47, pag. 2466, 1933.

GAVAZZENI. *Due casi di sindrome acromegalica con diabete mellito.* Riv. Oto-Neuro-Oftalm., fasc. I.

HUTINEL. *L'acromégalie chez l'enfant.* Clinique, 25 févr. 1910.

HEUYR, LHERMITTE, DE MARTEL, VOGT. *Un cas de macrogénitosomie précoce liée a un ependymogliome de la région mammillo-tubérale.* Rév. Neurol., p. 194, 1931.

KOELICHEN e BOGULTAWSKI. *Un cas d'acromégalie avec mixoedéme et mouvementes choréiques.* Soc. de Neurol. de Varsavie, séance du 28-X-1933 rec. in Rév. Neurol., feb. 1934, p. 267.

LABBÉ. Ann. de Méd., 1931, p. 222.

LAPICCIRELLA. *Sopra un caso di gigantismo acromegalico.* Endocrinologia e Patologia costituzionale, 1927, p. 140.

LEREBOULLET, MAILLET et SOAMON. *Acromégalie congénitaie.* Anatomie et physiologie pathologique, 1923.

LFREBOULLET, MOUZON et CATHALA. *Infantilisme it hypophysaire par tumeur du 3me ventricule, integrité de l'hypophye.* Rev. Neurol., 28, 154, 1921.

LHERMITTE. *Les syndromes infundibulo-tubériens syphilitiques.* L'Encéphale, n. 7, p. 628, 1932.

MAESTRINI. *Sindrome neuro-anemica in acromegalia.* Fisiologia e Medicina, n. 10, 1932.

MARIE. *L'acromégalie.* Nuov. Icon. de la Salp., tomo I, p. 173.

NOBÉCOURT e BOULANGER-PILET. Soc. Péd. de Paris, mai 1926.

PAYNNEVILLE e CAILLEAU. La Presse Médicale, 1931, p. 380.

PHILIBERT e BESANÇON. Cit. da CAMPANA.

PUECH. *Syndromes acromégaliques au cours de tumeurs intracraniennes non hypophysaires. Adénome acidophyle microscopique de l'hyprophyse.* Serre, éd., Paris, 1932.

RICALDONI. Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôp. de Paris, n. 26, p. 1248, 1922.

RICCITELLI. *Ricerche cliniche e sperimentali sulla regolazione encefalica degli elementi morfologici del sangue.* Riv. Pat. Nerv. e Ment., XLII, 1933.

ROUSSY e MOSINGER. Annales de Médecine, n. 3, mars 1933.

ROSENSTEIN. *Acromégalie sans tumeur de l'hypophyse.* Thèse de Paris, 1927.

SALLE. Cit. da GAREISO.

SALMON. *La corteccia surrenale nell'acromegalia.* Lo Sperimentale, fasc. II, 1932.

TROSSARELLI. *La regione infundibulo-tuberiana.* Rass. Studi Psichiatrici, fasc. 3, p. 411, 1933.

URECHIA e PAULIAN. Cit. da LHERMITTE.

VAN BOGAERT e DELBEKE. Riv. Oto-neuro-oftalm., 1925, p. 285.

WIDAL, ROY e FROIN. Rev. de méd., n. 4, p. 312, 1924.

VENTRA. Arch. gen. neurol. e psicoanal., p. 72, 1931.

FINE DEL VOLUME XLI (*Sezione Medica*).

Roma, 1934 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

